

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号  
特表2002-518409  
(P2002-518409A)

(43) 公表日 平成14年6月25日 (2002.6.25)

(51) IntCl <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード <sup>*</sup> (参考)
C 0 7 K 14/655		C 0 7 K 14/655	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/4164		A 6 1 K 31/4164	4 C 0 8 6
38/00		A 6 1 P 1/00	4 H 0 4 5
38/22		1/04	
A 6 1 P 1/00		3/06	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 86 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-554767(P2000-554767)  
(86) (22) 出願日 平成11年6月11日 (1999.6.11)  
(85) 翻訳文提出日 平成12年12月18日 (2000.12.18)  
(86) 国際出願番号 P C T / U S 9 9 / 1 3 3 0 4  
(87) 国際公開番号 W O 9 9 / 6 5 9 4 2  
(87) 国際公開日 平成11年12月23日 (1999.12.23)  
(31) 優先権主張番号 0 9 / 0 9 8 , 1 8 1  
(32) 優先日 平成10年6月16日 (1998.6.16)  
(33) 優先権主張国 米国 (U S)  
(31) 優先権主張番号 6 0 / 0 8 9 , 5 0 3  
(32) 優先日 平成10年6月16日 (1998.6.16)  
(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 ソシエテ・ドウ・コンセイユ・ドウ・ルシ  
エルシュ・エ・ダブリケーション・シャン  
ティフィック・エス・ア・エス  
フランス共和国エフ-75016 パリ, リュ  
ー・デュ・ドクトゥール・ブランシュ 51  
-53  
(72) 発明者 ゴードン, トーマス・ディー  
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02053,  
メドウエイ, レインボウ・ドライブ 6  
(74) 代理人 弁理士 社本 一夫 (外5名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 サイクリックソマトスタチン類似体

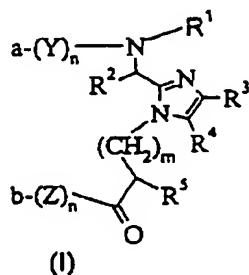
(57) 【要約】

本発明は、ソマトスタチン受容体サブタイプに選択的に結合する、イミダゾールc i sアミド結合の模擬体を含むサイクリック誘導体、及びソマトスタチンサブタイプ受容体からの作動又は拮抗効果を誘発することによって治療し得る病態の治療におけるその使用に向けられている。本発明はまた本発明の化合物の製造法にも向けられている。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I)の化合物、又はその製剤的に許容される塩。

【化1】



〔式中、

Y及びZは、出現ごとにそれぞれ独立してD-又はL-の天然又は非天然α-アミノ酸であり；

nは出現ごとに独立して0～50であり（ただし、両方のnが同時に0にはなり得ない）；

mは0であるか、又は1～10の整数であり；

aはH又はR<sup>1</sup>であり；

bはOH、-OR<sup>1</sup>又は-NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>であるか；

又はaはbと一緒にアミド結合を形成し；

R<sup>1</sup>は独立してH、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル又はアリール-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルであり；

R<sup>2</sup>はHであるか、又は(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、フェニル、フェニル-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル及びヘテロシクリル-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルからなる群から選択される、場合により置換される成分であり、この場合により置換される成分は、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルキル、-O-R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>q</sub>-R<sup>7</sup>、-N(R<sup>9</sup>R<sup>9</sup>)、-NHCO-R<sup>6</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-CONR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>及び-SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>（ここで、qは0、1、2又は3である）からなる群からそれぞれ独立して選択される、1つ又はそれ以上の置換基によって場合により置換され；

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、それぞれ独立してH、ハロ、又は(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>-

-C<sub>4</sub>) シクロアルキル、アリール及びアリール-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキルからなる群から選択される、場合により置換される成分であり；この場合により置換される成分は、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルコキシ、アリールオキシ、アリール-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルコキシ、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、COOH、-CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>及びハロからなる群から選択される、1つ又はそれ以上の置換基によって場合により置換されるか；又はR<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は、それらが結合する炭素と一緒になって場合により置換されるアリールを形成し、ここでアリールは、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルコキシ、アリールオキシ、アリール-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルコキシ、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、COOR<sup>5</sup>、-CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>及びハロからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ又はそれ以上の置換基によって場合により置換され；

R<sup>5</sup>は、出現ごとに独立してHであるか、又は(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキル及びアリール-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキルからなる群から選択される、場合により置換される成分であり、この場合により置換される成分は、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキル、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルコキシ、アリールオキシ、NO<sub>2</sub>、アリール-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルコキシ、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、COOH、-CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>及びハロからなる群からそれぞれ独立して選択される、1つ又はそれ以上の置換基によって場合により置換され；

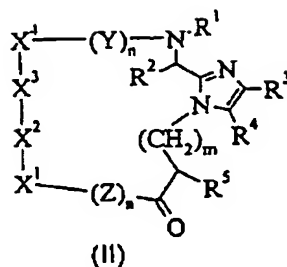
R<sup>6</sup>は、出現ごとにH、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルコキシ、アリール-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキル及びアリール-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルコキシからなる群から独立して選択され；

R<sup>7</sup>は、qが3であるときにHであるか、又はR<sup>7</sup>は、出現ごとに、qが0、1又は2であるとき、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキル、アリール又はアリール-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキルからなる群から独立して選択され；及び

R<sup>8</sup>は、出現ごとにH、NO<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキル、アリール及びアリール-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキルからなる群から独立して選択される。]

【請求項2】 式(11)の化合物、又はその製剤的に許容される塩。

【化2】



[式中、

Y及びZは、出現ごとにそれぞれ独立してD-又はL-の天然又は非天然 $\alpha$ -アミノ酸であり；

mは0であるか、又は1～10の整数であり；

nは出現ごとに独立して0～6であり；

R<sup>1</sup>は、出現ごとに独立してH、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル又はアリール-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルであり；

R<sup>2</sup>はHであるか、又は(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、フェニル、フェニル-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル及びヘテロシクリル-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルからなる群から選択される、場合により置換される成分であり、この場合により置換される成分は、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、シクロアルキル、-O-R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>q</sub>-R<sup>7</sup>、-N(R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)、-NHCO-R<sup>6</sup>、-NHSO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>、-CO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>、-CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>及び-SO<sub>2</sub>-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>(ここで、qは0、1、2又は3である)からなる群からそれぞれ独立して選択される、1つ又はそれ以上の置換基によって場合により置換され；

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、それぞれ独立してH、ハロ、又は(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、シクロアルキル、アリール及びアリール-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルからなる群から選択される、場合により置換される成分であり；この場合により置換される成分は、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ、アリールオキシ、アリール-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ、-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、COOH、-CONR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>及びハロからなる群から選択される1つ又はそれ以上の置換基によって場合により置換されるか；又はR<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、それらが結合する炭素と一緒にあって場合により置換されるアリールを形成し、ここでアリールは、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ、アリールオキシ、アリール-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ

、 $-NR^8R^9$ 、 $COOR^5$ 、 $-CONR^8R^9$ 及びハロからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ又はそれ以上の置換基によって場合により置換され；

$R^5$ は、出現ごとに独立してHであるか、又は $(C_1-C_4)$ アルキル及びアリールー $(C_1-C_4)$ アルキルからなる群から選択される、場合により置換される成分であり、この場合により置換される成分は、 $(C_1-C_4)$ アルキル、OH、 $(C_1-C_4)$ アルコキシ、アリールオキシ、 $NO_2$ 、アリールー $(C_1-C_4)$ アルコキシ、 $-NR^8R^9$ 、 $COOH$ 、 $-CONR^8R^9$ 及びハロからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ又はそれ以上の置換基によって場合により置換され；

$R^6$ は、出現ごとにH、 $(C_1-C_4)$ アルキル、 $(C_1-C_4)$ アルコキシ、アリールー $(C_1-C_4)$ アルキル及びアリールー $(C_1-C_4)$ アルコキシからなる群から独立して選択され；

$R^7$ は、 $q$ が3であるときにHであるか、又は $R^7$ は、出現ごとに、 $q$ が0、1又は2であるとき、 $(C_1-C_4)$ アルキル、アリール又はアリールー $(C_1-C_4)$ アルキルからなる群から独立して選択され；及び

$R^8$ は、出現ごとにH、 $NO_2$ 、 $(C_1-C_4)$ アルキル、アリール及びアリールー $(C_1-C_4)$ アルキルからなる群から独立して選択される。

$X^1$ は天然又は非天然のD-又はL- $\alpha$ -アミノ酸であり、ここで $X^1$ がPhe、Nal、Trp、Tyr、Pal又はHisであるとき、その芳香環は炭素又は窒素上で $R^6$ によって場合により置換されるか、又は $X^1$ がSer又はThrのとき、側鎖の酸素は場合により1つ又はそれ以上の $R^1$ により置換され；

$X^2$ はD-又はL-Trp、N-メチル-D-Trp又はN-メチル-L-Trpであり；

$X^3$ はLys、 $\alpha$ -N-メチル-Lys又は $\epsilon$ -N- $(C_1-C_4)$ アルキル-Lys又は $\epsilon$ -N-[アリールー $(C_1-C_4)$ アルキル]-Lysであり；

$X^4$ は天然又は非天然のD-又はL- $\alpha$ -アミノ酸であり、ここで $X^4$ がPhe、Nal、Trp、Tyr又はHisであるとき、その芳香環は炭素又は窒素上で $R^6$ によって場合により置換されるか、又は $X^4$ がSer、Tyr又はThrのとき、側鎖の酸素は1つ又はそれ以上の $R^1$ で置換され得る。]

【請求項3】

n はそれぞれ 2 であり；

m は 0 であるか又は 1 ～ 5 であり；

R<sup>1</sup> は、出現ごとに独立して H、メチル又はアリールー (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキルであり；

R<sup>2</sup> は、フェニルー (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル及びヘテロシクリルー (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキルからなる群から選択される、場合により置換される成分であり、この場合により置換される成分は、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル及び -O-R<sup>6</sup> からなる群から選択される置換基により置換され；

R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> は、それぞれ独立して H、ハロ、又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル及びアリールからなる群から選択される、場合により置換される成分であり；この場合により置換される成分は、OH、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルコキシ、アリールオキシ及びハロからなる群から選択される置換基によって場合により置換される、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

X<sup>1</sup> は P h e、N a l、T r p、T y r、P a l 又は H i s であり、その芳香環は炭素又は窒素上で R<sup>6</sup> によって場合により置換され；

X<sup>1</sup> は V a l、A b u、S e r、T h r、N a l、T r p、T y r 又は H i s であり、ここで N a l、T r p、T y r 及び H i s の芳香環は炭素及び／又は窒素上で R<sup>6</sup> によって場合により置換されるか、又は X<sup>1</sup> が S e r、T y r 又は T h r のとき、側鎖の酸素は R<sup>1</sup> によって場合により置換される、請求項 3 記載の化合物。

【請求項 5】

X<sup>1</sup> は P h e、T r p 又は T y r であり、その芳香環は炭素又は窒素上で R<sup>6</sup> によって場合により置換され；

X<sup>2</sup> は D-T r p 又は N-メチル-D-T r p であり；

X<sup>3</sup> は L y s 又は α-N-メチル-L y s であり；

X<sup>4</sup> は V a l、T h r、A b u、N a l 又は T y r であり、ここで T h r 及び T y r のヒドロキシ基の側鎖酸素は R<sup>1</sup> によって場合により置換され；

R<sup>1</sup> は、出現ごとに独立して H、メチル又はベンジルであり；

$R^2$ は、フェニルメチル及びヘテロシクリルメチルからなる群から選択される、  
 場合により置換される成分であり、この場合により選択される成分は、 $(C_1 - C_4)$   
 $C_4)$  アルキル及び $-O-R^6$ からなる群から選択される置換基により置換され；  
 $R^3$ は $(C_1 - C_4)$  アルキルであるか、又は場合により置換されるアリールであ  
 り；この場合により置換されるアリールは、OH、 $(C_1 - C_4)$  アルコキシ、ア  
 リールオキシ及びハロからなる群から選択される置換基により置換され；  
 $R^4$ はHであり；及び  
 $R^6$ は、出現ごとにH及びアリール- $(C_1 - C_4)$  アルコキシからなる群から独  
 立して選択される、請求項4記載の化合物。

## 【請求項6】

$X^1$ はPhe、Trp、Tyr又はTyr(OBzl)であり；  
 $X^4$ はVal、Thr、Abu、Nal又はTyrであり、ここでThr及びTyrのヒドロキシ基は場合により置換されるベンジルであり；  
 $m$ は0、2又は4であり；  
 $R^2$ は、フェニルメチル又は3-インドリルメチルからなる群から選択される、  
 場合により置換される成分であり、この場合により選択される成分は、 $-O-R^6$   
 $^6$ によって場合により置換され；及び  
 $R^3$ は1, 1-ジメチルエチルであるか、又は場合により置換されるアリールで  
 あり；この場合により置換されるアリールは、OH、 $(C_1 - C_4)$  アルコキシ及  
 びハロからなる群から選択される成分によって場合により置換される、請求項5  
 記載の化合物。

## 【請求項7】

$R^2$ はフェニルメチルであり；  
 $R^3$ は1, 1-ジメチルエチルであるか、又は場合により置換されるフェニルで  
 あり、この場合により置換されるフェニルは、OH又はOCH<sub>3</sub>によって場合に  
 より置換され；及び  
 $R^6$ は、出現ごとにH又はベンジルメトキシからなる群から独立して選択される  
 、請求項6記載の化合物。

## 【請求項8】 H-Trp-D-Trp-Lys-Abu-PheΨ(4-(

3-メトキシフェニル) イミダゾール) -Gly-OHである、請求項1記載の化合物。

【請求項9】

シクロ [Tyr-D-Trp-Lys-Val-PheΨ (4-(3-メトキシフェニル) イミダゾール) -Gly]、

シクロ [Tyr(OBzl)-D-Trp-Lys-Val-PheΨ (4-(3-メトキシフェニル) イミダゾール) -Gly]、

シクロ [Trp-D-Trp-Lys-Val-PheΨ (4-(3-メトキシフェニル) イミダゾール) -Gly]、

シクロ [Trp-D-Trp-Lys-Val-PheΨ (4-(3-ヒドロキシフェニル) イミダゾール) -Gly]、

シクロ [Trp-D-Trp-Lys-Thr(OBzl)-PheΨ (4-(3-メトキシフェニル) イミダゾール) -Gly]、

シクロ [Trp-D-Trp-Lys-Thr-PheΨ (4-(3-ヒドロキシフェニル) イミダゾール) -Gly]、

シクロ [Trp-D-Trp-Lys-Abu-PheΨ (4-(3-メトキシフェニル) イミダゾール) -Gly]、

シクロ [Phe-D-Trp-Lys-Tyr(OBzl)-PheΨ (4-(1,1-ジメチルエチル) イミダゾール) -Gly]、

シクロ [Phe-D-Trp-Lys-Val-PheΨ (4-(3-メトキシフェニル) イミダゾール) -Gly]、

シクロ [Phe-D-Trp-Lys-Tyr(OBzl)-PheΨ (4-(3-メトキシフェニル) イミダゾール) -Gly]、

シクロ [Phe-D-Trp-Lys-Tyr-PheΨ (4-(3-メトキシフェニル) イミダゾール) -Gly]、

シクロ [Phe-D-Trp-Lys-Tyr-PheΨ (4-(3-ヒドロキシフェニル) イミダゾール) -Gly]、

シクロ [Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-PheΨ (4-(3-メトキシフェニル) イミダゾール) -Gly]、



シクロ [Tyr-D-Trp-Lys-Val-PheΨ (4-(3-ヒドロキシフェニル)イミダゾール)-Gly]、

シクロ [Phe-D-Trp-Lys-Nal-PheΨ (4-(3-ヒドロキシフェニル)イミダゾール)-Gly]、

シクロ [Phe-D-Trp-Lys-Nal-PheΨ (4-(3-メトキシフェニル)イミダゾール)-Gly]、

シクロ [Trp-D-Trp-Lys-Tyr(OBzl)-PheΨ (4-(3-メトキシフェニル)イミダゾール)-(γ)Abu]、

シクロ [Trp-D-Trp-Lys-Tyr(OBzl)-PheΨ (4-(4-メトキシフェニル)イミダゾール)-Gly]、

シクロ [Trp-D-Trp-Lys-Tyr(OBzl)-PheΨ (4-(フェニル)イミダゾール)-Gly]、

シクロ [Trp-D-Trp-Lys-Tyr(OBzl)-PheΨ (4-(3-メトキシフェニル)イミダゾール)-(ε)Ahx]又は

シクロ [Trp-D-Trp-Lys-Tyr(OBzl)-PheΨ (4-(3-ヒドロキシフェニル)イミダゾール)-(γ)Abu]である、請求項7記載の化合物。

【請求項10】

シクロ [Tyr-D-Trp-Lys-Val-PheΨ (4-(3-メトキシフェニル)イミダゾール)-Gly]、

シクロ [Tyr(OBzl)-D-Trp-Lys-Val-PheΨ (4-(3-メトキシフェニル)イミダゾール)-Gly]、

シクロ [Trp-D-Trp-Lys-Val-PheΨ (4-(3-メトキシフェニル)イミダゾール)-Gly]、

シクロ [Trp-D-Trp-Lys-Val-PheΨ (4-(3-ヒドロキシフェニル)イミダゾール)-Gly]、

シクロ [Trp-D-Trp-Lys-Thr(OBzl)-PheΨ (4-(3-メトキシフェニル)イミダゾール)-Gly]、

シクロ [Trp-D-Trp-Lys-Thr-PheΨ (4-(3-ヒドロキシ

シフェニル) イミダゾール) - Gly] 、

シクロ [Trp-D-Trp-Lys-Abu-PheΨ (4-(3-メトキシシフェニル) イミダゾール) - Gly] 、

シクロ [Phe-D-Trp-Lys-Tyr (OBzl) - PheΨ (4-(1,1-ジメチルエチル) イミダゾール) - Gly] 、

シクロ [Phe-D-Trp-Lys-Val-PheΨ (4-(3-メトキシシフェニル) イミダゾール) - Gly] 、

シクロ [Phe-D-Trp-Lys-Tyr-PheΨ (4-(3-ヒドロキシシフェニル) イミダゾール) - Gly] 又は

シクロ [Tyr-D-Trp-Lys-Val-PheΨ (4-(3-ヒドロキシシフェニル) イミダゾール) - Gly] である、請求項9記載の化合物。

【請求項11】

シクロ [Tyr-D-Trp-Lys-Val-PheΨ (4-(3-メトキシシフェニル) イミダゾール) - Gly] 、

シクロ [Trp-D-Trp-Lys-Val-PheΨ (4-(3-メトキシシフェニル) イミダゾール) - Gly] 、

シクロ [Trp-D-Trp-Lys-Val-PheΨ (4-(3-ヒドロキシシフェニル) イミダゾール) - Gly] 、

シクロ [Trp-D-Trp-Lys-Thr-PheΨ (4-(3-ヒドロキシシフェニル) イミダゾール) - Gly] 、

シクロ [Trp-D-Trp-Lys-Abu-PheΨ (4-(3-メトキシシフェニル) イミダゾール) - Gly] 、

シクロ [Phe-D-Trp-Lys-Val-PheΨ (4-(3-メトキシシフェニル) イミダゾール) - Gly] 又は

シクロ [Tyr-D-Trp-Lys-Val-PheΨ (4-(3-ヒドロキシシフェニル) イミダゾール) - Gly] である、請求項10記載の化合物。

【請求項12】

シクロ [Tyr-D-Trp-Lys-Val-PheΨ (4-(3-メトキシシフェニル) イミダゾール) - Gly] 、

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - V a l - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - ヒドロキシフェニル) イミダゾール) - G l y] 、

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - T h r - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - ヒドロキシフェニル) イミダゾール) - G l y] 又は

シクロ [T y r - D - T r p - L y s - V a l - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - ヒドロキシフェニル) イミダゾール) - G l y] である、請求項 11 記載の化合物。

【請求項 13】

シクロ [T y r - D - T r p - L y s - V a l - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - メトキシフェニル) イミダゾール) - G l y] 、

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - V a l - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - メトキシフェニル) イミダゾール) - G l y] 、

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - V a l - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - ヒドロキシフェニル) イミダゾール) - G l y] 、

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - T h r ( O B z l ) - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - メトキシフェニル) イミダゾール) - G l y] 、

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - T h r - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - ヒドロキシフェニル) イミダゾール) - G l y] 、

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - A b u - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - メトキシフェニル) イミダゾール) - G l y] 、

シクロ [P h e - D - T r p - L y s - T y r ( O B z l ) - P h e Ψ ( 4 - ( 1, 1 - ジメチルエチル) イミダゾール) - G l y] 、

シクロ [P h e - D - T r p - L y s - T y r ( O B z l ) - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - メトキシフェニル) イミダゾール) - G l y] 、

シクロ [P h e - D - T r p - L y s - T y r - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - ヒドロキシフェニル) イミダゾール) - G l y] 、

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - T y r ( B z l ) - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - メトキシフェニル) イミダゾール) - G l y] 、

シクロ [T y r - D - T r p - L y s - V a l - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - ヒドロキシフェニル) イミダゾール) - G l y] 、

シクロ [P h e - D - T r p - L y s - N a l - P h e  $\Psi$  ( 4 - ( 3 - ヒドロキシフェニル) イミダゾール) - G l y] 、

シクロ [P h e - D - T r p - L y s - N a l - P h e  $\Psi$  ( 4 - ( 3 - メトキシフェニル) イミダゾール) - G l y] 、

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - T y r ( B z l ) - P h e  $\Psi$  ( 4 - ( 3 - メトキシフェニル) イミダゾール) - (  $\gamma$  ) A b u] 、

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - T y r ( B z l ) - P h e  $\Psi$  ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル) イミダゾール) - G l y] 、

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - T y r ( B z l ) - P h e  $\Psi$  ( 4 - ( フェニル) イミダゾール) - G l y] 、

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - T y r ( B z l ) - P h e  $\Psi$  ( 4 - ( 3 - メトキシフェニル) イミダゾール) - (  $\epsilon$  ) A h x] 又は

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - T y r ( B z l ) - P h e  $\Psi$  ( 4 - ( 3 - ヒドロキシフェニル) イミダゾール) - (  $\gamma$  ) A b u] である、請求項9記載の化合物。

【請求項14】

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - T h r - P h e  $\Psi$  ( 4 - ( 3 - ヒドロキシフェニル) イミダゾール) - G l y] 、

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - T y r ( B z l ) - P h e  $\Psi$  ( 4 - ( 3 - メトキシフェニル) イミダゾール) - G l y] 、

シクロ [P h e - D - T r p - L y s - N a l - P h e  $\Psi$  ( 4 - ( 3 - ヒドロキシフェニル) イミダゾール) - G l y] 、

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - T y r ( B z l ) - P h e  $\Psi$  ( 4 - ( 3 - メトキシフェニル) イミダゾール) - (  $\gamma$  ) A b u] 、

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - T y r ( B z l ) - P h e  $\Psi$  ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル) イミダゾール) - G l y] 又は

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - T y r ( B z l ) - P h e  $\Psi$  ( 4 - ( フェニル) イミダゾール) - G l y] である、請求項13記載の化合物。

【請求項15】

シクロ [ T r p - D - T r p - L y s - T y r ( B z l ) - P h e Ψ ( 4 - ( 3 -  
-メトキシフェニル) イミダゾール) - G l y ] 、

シクロ [ T r p - D - T r p - L y s - T y r ( B z l ) - P h e Ψ ( 4 - ( 3 -  
-メトキシフェニル) イミダゾール) - ( γ ) A b u ] 、

シクロ [ T r p - D - T r p - L y s - T y r ( B z l ) - P h e Ψ ( 4 - ( 4 -  
-メトキシフェニル) イミダゾール) - G l y ] 又は

シクロ [ T r p - D - T r p - L y s - T y r ( B z l ) - P h e Ψ ( 4 - ( フ  
フェニル) イミダゾール) - G l y ] である、請求項14記載の化合物。

【請求項16】 請求項1に記載の化合物又はその製剤的に許容される塩の有効量、及び製剤的に許容される担体を含んでなる医薬組成物。

【請求項17】 請求項2に記載の化合物又はその製剤的に許容される塩の有効量、及び製剤的に許容される担体を含んでなる医薬組成物。

【請求項18】 ソマトスタチン受容体作動薬を必要とする哺乳動物においてその効果を誘発する方法であって、請求項1に記載の化合物又はその製剤的に許容される塩の有効量を前記哺乳動物へ投与することを含む、前記方法。

【請求項19】 ソマトスタチン受容体作動薬を必要とする哺乳動物においてその効果を誘発する方法であって、請求項2に記載の化合物又はその製剤的に許容される塩の有効量を前記哺乳動物へ投与することを含む、前記方法。

【請求項20】 ソマトスタチン受容体拮抗薬を必要とする哺乳動物においてその効果を誘発する方法であって、請求項1に記載の化合物又はその製剤的に許容される塩の有効量を前記哺乳動物へ投与することを含む、前記方法。

【請求項21】 ソマトスタチン受容体拮抗薬を必要とする哺乳動物においてその効果を誘発する方法であって、請求項2に記載の化合物又はその製剤的に許容される塩の有効量を前記哺乳動物へ投与することを含む、前記方法。

【請求項22】 プロラクチン分泌性アデノーマ再狭窄、糖尿病、高脂血症、インスリン非感受性、X症候群、脈管傷害、増殖性網膜障害、曙現象、腎障害；胃酸分泌、消化性潰瘍、腸皮膚及び膵臓皮膚の瘻、過敏性腸管症候群、ダンピング症候群、水様性下痢症候群、A I D S 関連性の下痢、化学療法起因性の下痢、急性又は慢性の膵臓炎、胃腸ホルモン分泌性の腫瘍、癌、ヘパトーマ、血管新

生、炎症性障害、関節炎、慢性の移植片拒絶、血管形成、移植血管又は胃腸の出血の治療を必要とする哺乳動物において治療する方法であって、請求項1に記載の化合物又はその製剤的に許容される塩を前記哺乳動物へ投与することを含む、前記方法。

【請求項23】 プロラクチン分泌性アデノーマ再狭窄、糖尿病、高脂血症、インスリン非感受性、X症候群、脈管傷害、増殖性網膜障害、曙現象、腎障害；胃酸分泌、消化性潰瘍、腸皮膚及び膵臓皮膚の瘻、過敏性腸管症候群、ダンピング症候群、水様性下痢症候群、AIDS関連性の下痢、化学療法起因性の下痢、急性又は慢性の膵臓炎、胃腸ホルモン分泌性の腫瘍、癌、ヘパトーマ、血管新生、炎症性障害、関節炎、慢性の移植片拒絶、血管形成、移植血管又は胃腸の出血の治療を必要とする哺乳動物において治療する方法であって、請求項2に記載の化合物又はその製剤的に許容される塩を前記哺乳動物へ投与することを含む、前記方法。

【請求項24】 必要とする哺乳動物において *helicobacter pylori* の増殖を阻害する方法であって、請求項1に記載の化合物又はその製剤的に許容される塩を前記哺乳動物へ投与することを含む、前記方法。

【請求項25】 必要とする哺乳動物において *helicobacter pylori* の増殖を阻害する方法であって、請求項2に記載の化合物又はその製剤的に許容される塩を前記哺乳動物へ投与することを含む、前記方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 背景技術

本発明は、ソマトスタチン受容体サブタイプに選択的に結合する、イミダゾールcisアミド結合の模擬体を含むサイクリック誘導体へ向けられている。本発明はまた、本発明の化合物を製造する方法にも向けられている。

## 【0002】

ソマトスタチン（SRIF）は、3位と14位の間にジスルフィド結合を含む環状のテトラデカペプチドホルモンであり、成長ホルモン（GH）及び甲状腺刺激ホルモン（TSH）の放出を阻害し、インスリン及びグルカゴンの放出を阻害し、胃酸分泌を減少させる特質を有する。アミノペプチダーゼ及びカルボキシペプチダーゼにより代謝されるのでソマトスタチンの作用時間は短い。

## 【0003】

ソマトスタチンは5種の別個の受容体（SSTR）サブタイプそれぞれについて比較的高い親和性で結合する。本発明のより小さくてより厳密な類似体は、この受容体サブタイプのいくつかについて高い選択性を示す。異なるタイプのソマトスタチンサブタイプに結合することが以下の病態及び／又は疾患の治療に関連している。2型及び5型の活性化は、成長ホルモンの抑制、及びより特定すると、GH分泌アデノーマ（末端肥大症）及びTSH分泌アデノーマに関連している。5型ではなく2型を活性化することはプロラクチン分泌性アデノーマの治療に関連している。ソマトスタチンサブタイプの活性化に関連した他の適応症は、再狭窄、インスリン及び／又はグルカゴンの阻害、より特定すると、糖尿病、高脂血症、インスリン非感受性、X症候群、脈管傷害、増殖性網膜障害、曙現象、及び腎障害；胃酸分泌の阻害、より特定すると消化性潰瘍、腸皮膚及び膵臓皮膚の瘻、過敏性腸管症候群、ダンピング症候群、水様性下痢症候群、AIDS関連性の下痢、化学療法起因性の下痢、急性又は慢性の膵臓炎、及び胃腸ホルモン分泌性の腫瘍；ヘパトーマのような癌の治療；血管新生の阻害、関節炎のような炎症性障害の治療；慢性の移植片拒絶；血管形成；移植血管及び胃腸の出血予防、である。ソマトスタチン作動薬はまた患者の体重を減らすためにも使用し得る。

## 【 0 0 0 4 】

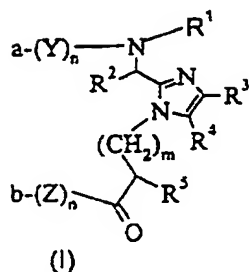
ソマトスタチン作動薬は、*helicobacter pylori*の増殖を阻害するのに有用であることが開示されている。

## 発明の要約

1つの側面で、本発明は式(1)の化合物、又はその製剤的に許容される塩を提供する。

## 【 0 0 0 5 】

## 【化3】



## 【 0 0 0 6 】

式中、

Y及びZは、出現ごとにそれぞれ独立してD-又はL-の天然又は非天然α-アミノ酸であり；

nは出現ごとに独立して0～50であり（ただし、両方のnが同時に0にはなり得ない）；

mは0であるか、又は1～10の整数であり；

aはH又はR<sup>1</sup>であり；

bはOH、-OR<sup>1</sup>又は-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>であるか；

又はaはbと一緒にアミド結合を形成し；

R<sup>1</sup>は独立してH、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル又はアリール-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルであり；

R<sup>2</sup>はHであるか、又は(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、フェニル、フェニル-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル及びヘテロシクリル-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルからなる群から選択される、場合により置換される成分であり、この場合により置換される成分は、（



$C_1-C_4$ ) アルキル、 $(C_1-C_6)$  シクロアルキル、 $-O-R^6$ 、 $-S(O)_q$ 、 $-R^7$ 、 $-N(R^8R^9)$ 、 $-NHCO-R^6$ 、 $-NHSO_2R^6$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^8R^9$ 、及び $-SO_2NR^8R^9$  (ここで、 $q$  は 0、1、2 又は 3 である) からなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つ又はそれ以上の置換基によって場合により置換され；

$R^3$  及び  $R^4$  は、それぞれ独立して H、ハロ、又は  $(C_1-C_4)$  アルキル、 $(C_1-C_6)$  シクロアルキル、アリール及びアリール- $(C_1-C_4)$  アルキルからなる群から選択される、場合により置換される成分であり；ここで場合により置換される成分は、OH、 $(C_1-C_4)$  アルキル、 $(C_1-C_4)$  アルコキシ、アリールオキシ、アリール- $(C_1-C_4)$  アルコキシ、 $-NR^8R^9$ 、 $COOH$ 、 $-CONR^8R^9$  及びハロからなる群から選択される 1 つ又はそれ以上の置換基によって場合により置換されるか；又は  $R^3$  及び  $R^4$  は、それらが結合する炭素と一緒にあって場合により置換されるアリールを形成し、ここでアリールは、OH、 $(C_1-C_4)$  アルキル、 $(C_1-C_4)$  アルコキシ、アリールオキシ、アリール- $(C_1-C_4)$  アルコキシ、 $-NR^8R^9$ 、 $COOR^6$ 、 $-CONR^8R^9$  及びハロからなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つ又はそれ以上の置換基によって場合により置換され；

$R^5$  は、出現ごとに独立して H であるか又は  $(C_1-C_4)$  アルキル及びアリール- $(C_1-C_4)$  アルキルからなる群から選択される、場合により置換される成分であり、ここで場合により置換される成分は、 $(C_1-C_4)$  アルキル、OH、 $(C_1-C_4)$  アルコキシ、アリールオキシ、 $NO_2$ 、アリール- $(C_1-C_4)$  アルコキシ、 $-NR^8R^9$ 、 $COOH$ 、 $-CONR^8R^9$  及びハロからなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つ又はそれ以上の置換基によって場合により置換され；

$R^6$  は、出現ごとに H、 $(C_1-C_4)$  アルキル、 $(C_1-C_4)$  アルコキシ、アリール- $(C_1-C_4)$  アルキル及びアリール- $(C_1-C_4)$  アルコキシからなる群から独立して選択され；

$R^7$  は、 $q$  が 3 であるときに H であるか、又は  $R^7$  は、出現ごとに、 $q$  が 0、1 又は 2 であるとき、 $(C_1-C_4)$  アルキル、アリール又はアリール- $(C_1-C_4)$  アルキルからなる群から独立して選択され；

R'は、出現ごとにH、NO<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、アリール及びアリール-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルからなる群から独立して選択される。

【 0 0 0 7 】

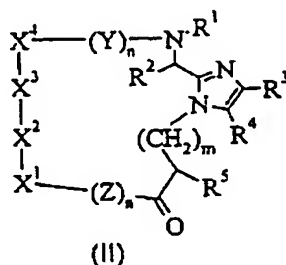
式 ( I ) の好ましい化合物は、化合物の H - T r p - D - T r p - L y s - A  
b u - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - メ ト キ シ フ ェ ニ ル ) イ ミ ダ ゾ ール ) - G l y - O H  
である。

【 0 0 0 8 】

もう 1 つの側面で、本発明は式 (I I) の化合物、又はその製剤的に許容される塩を提供する。

【 0 0 0 9 】

【化 4】



【 0 0 1 0 】

式中、

Y 及び Z は、出現ごとにそれぞれ独立して D - 又は L - の天然又は非天然  $\alpha$  - アミノ酸であり；

m は 0 であるか、又は 1 ~ 10 の整数であり；

$n$  は出現ごとに独立して  $0 \sim 6$  であり；

R<sup>1</sup>は、出現ごとに独立してH、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル又はアリール-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルであり；

R<sup>2</sup>はHであるか、又は(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、フェニル、フェニル-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル及びヘテロシクリル-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルからなる群から選択される、場合により置換される成分であり、この場合により置換される成分は、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、シクロアルキル、-O-R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>n</sub>、-R<sup>7</sup>、-N(R<sup>8</sup>)<sub>m</sub>

$R^3R^3$ )、 $-NHCO-R^6$ 、 $-NHSO_2R^6$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^6$ 、及び $-SO_2NR^6R^6$  (ここで、 $q$  は 0、1、2 又は 3 である) からなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つ又はそれ以上の置換基によって場合により置換され；

$R^3$  及び  $R^4$  は、それぞれ独立して H、ハロ、又は  $(C_1-C_4)$  アルキル、シクロアルキル、アリール及びアリールー  $(C_1-C_4)$  アルキルからなる群から選択される、場合により置換される成分であり；ここで場合により置換される成分は、OH、 $(C_1-C_4)$  アルキル、 $(C_1-C_4)$  アルコキシ、アリールオキシ、アリールー  $(C_1-C_4)$  アルコキシ、 $-NR^6R^6$ 、 $COOH$ 、 $-CONR^6R^6$  及びハロからなる群から選択される 1 つ又はそれ以上の置換基によって場合により置換されるか；又は  $R^3$  及び  $R^4$  は、それらが結合する炭素と一緒にあって場合により置換されるアリールを形成し、ここでアリールは、OH、 $(C_1-C_4)$  アルキル、 $(C_1-C_4)$  アルコキシ、アリールオキシ、アリールー  $(C_1-C_4)$  アルコキシ、 $-NR^6R^6$ 、 $COOR^6$ 、 $-CONR^6R^6$  及びハロからなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つ又はそれ以上の置換基によって場合により置換され；

$R^5$  は、出現ごとに独立して H であるか又は  $(C_1-C_4)$  アルキル及びアリールー  $(C_1-C_4)$  アルキルからなる群から選択される、場合により置換される成分であり、ここで場合により置換される成分は、 $(C_1-C_4)$  アルキル、OH、 $(C_1-C_4)$  アルコキシ、アリールオキシ、 $NO_2$ 、アリールー  $(C_1-C_4)$  アルコキシ、 $-NR^6R^6$ 、 $COOH$ 、 $-CONR^6R^6$  及びハロからなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つ又はそれ以上の置換基によって場合により置換され；

$R^6$  は、出現ごとに H、 $(C_1-C_4)$  アルキル、 $(C_1-C_4)$  アルコキシ、アリールー  $(C_1-C_4)$  アルキル及びアリールー  $(C_1-C_4)$  アルコキシからなる群から独立して選択され；

$R^7$  は、 $q$  が 3 であるときに H であるか、又は  $R^7$  は、出現ごとに、 $q$  が 0、1 又は 2 であるとき、 $(C_1-C_4)$  アルキル、アリール又はアリールー  $(C_1-C_4)$  アルキルからなる群から独立して選択され；

$R^8$  は、出現ごとに H、 $NO_2$ 、 $(C_1-C_4)$  アルキル、アリール及びアリールー  $(C_1-C_4)$  アルキルからなる群から独立して選択される。

$X^1$  は天然又は非天然の D-又は L- $\alpha$ -アミノ酸であり、ここで  $X^1$  が P h e、  
N a l、T r p、T y r、P a l 又は H i s であるとき、その芳香環は炭素又は  
窒素上で  $R^6$  によって場合により置換されるか、又は  $X^1$  が S e r 又は T h r のと  
き、側鎖の酸素は場合により 1 つ又はそれ以上の  $R^1$  により置換され；

$X^2$  は D-又は L-T r p、N-メチル-D-T r p 又は N-メチル-L-T r  
p であり；

$X^3$  は L y s、 $\alpha$ -N-メチル-L y s 又は  $\epsilon$ -N-( $C_1-C_4$ ) アルキル-L  
y s 又は  $\epsilon$ -N-[アリール-( $C_1-C_4$ ) アルキル]-L y s であり；

$X^4$  は天然又は非天然の D-又は L- $\alpha$ -アミノ酸であり、ここで  $X^4$  が P h e、  
N a l、T r p、T y r 又は H i s であるとき、その芳香環は炭素又は窒素上で  
 $R^6$  によって場合により置換されるか、又は  $X^4$  が S e r、T y r 又は T h r のと  
き、側鎖の酸素は 1 つ又はそれ以上の  $R^1$  で置換され得る。

#### 【 0 0 1 1 】

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$  及び  $X^4$  の間の結合はアミド結合であり、 $X^1$  と Z、及び  $X^4$  と Y  
の間の結合も同じである。

A 群と命名される式 ( I I ) の好ましい化合物群では、

n はそれぞれ 2 であり；

m は 0 であるか又は 1 ~ 5 であり；

$R^1$  は、出現ごとに独立して H、メチル又はアリール-( $C_1-C_4$ ) アルキルで  
あり；

$R^2$  は、フェニル-( $C_1-C_4$ ) アルキル及びヘテロシクリル-( $C_1-C_4$ ) ア  
ルキルからなる群から選択される、場合により置換される成分であり、この場合  
により置換される成分は、( $C_1-C_4$ ) アルキル及び-O- $R^6$  からなる群から  
選択される置換基により置換され；

$R^3$  及び  $R^4$  は、それぞれ独立して H、ハロ、又は ( $C_1-C_4$ ) アルキル及びアリ  
ールからなる群から選択される、場合により置換される成分であり；ここで場合  
により置換される成分は、OH、( $C_1-C_4$ ) アルコキシ、アリールオキシ及び  
ハロからなる群から選択される置換基によって場合により置換される。

#### 【 0 0 1 2 】

B 群と命名される A 群化合物の好ましい群では、

$X^1$  は P h e、N a l、T r p、T y r、P a l 又は H i s であり、その芳香環は炭素又は窒素上で  $R^6$  によって場合により置換され；

$X^4$  は V a l、A b u、S e r、T h r、N a l、T r p、T y r 又は H i s であり、ここで N a l、T r p、T y r 及び H i s の芳香環は炭素及び／又は窒素上で  $R^6$  によって場合により置換されるか、又は  $X^4$  が S e r、T y r 又は T h r のとき、側鎖の酸素は  $R^1$  によって場合により置換される。

#### 【 0 0 1 3 】

C 群と命名される B 群化合物の好ましい群では、

$X^1$  は P h e、T r p 又は T y r であり、ここでその芳香環は炭素又は窒素上で  $R^6$  によって場合により置換され；

$X^2$  は D - T r p 又は N - メチル - D - T r p であり；

$X^3$  は L y s 又は  $\alpha$  - N - メチル - L y s であり；

$X^4$  は V a l、T h r、A b u、N a l 又は T y r であり、ここで T h r 及び T y r のヒドロキシ基の側鎖酸素は  $R^1$  によって場合により置換され；

$R^1$  は、出現ごとに独立して H、メチル又はベンジルであり；

$R^2$  は、フェニルメチル及びヘテロシクリルメチルからなる群から選択される場合により置換される成分であり、この場合により選択される成分は、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキル及び -O-R<sup>6</sup> からなる群から選択される置換基により置換され；

$R^3$  は (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキルであるか、又は場合により置換されるアリールであり、この場合により置換されるアリールは、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルコキシ、アリールオキシ及びハロからなる群から選択される置換基により置換され；

$R^4$  は H であり；及び

$R^6$  は、出現ごとに H 及びアリール - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルコキシからなる群から独立して選択される。

#### 【 0 0 1 4 】

D 群と命名される C 群化合物の好ましい群では、

$X^1$  は P h e、T r p、T y r 又は T y r (O B z l) であり；

$X^4$  は V a l、T h r、A b u、N a l 又は T y r であり、ここで T h r 及び T

y r のヒドロキシ基は場合により置換されるベンジルであり；

m は 0、2 又は 4 であり；

$R^2$  は、フェニルメチル又は 3-インドリルメチルからなる群から選択される場合により置換される成分であり、この場合により選択される成分は、 $-O-R^6$  によって場合により置換され；及び

$R^3$  は 1、1-ジメチルエチルであるか、又は場合により置換されるアリールであり、この場合により置換されるアリールは、OH、 $(C_1-C_4)$  アルコキシ及びハロからなる群から選択される成分によって場合により置換される。

#### 【 0 0 1 5 】

E 群と命名される D 群化合物の好ましい群では、

$R^2$  はフェニルメチルであり；

$R^3$  は 1、1-ジメチルエチルであるか、又は場合により置換されるフェニルであり、この場合により置換されるフェニルは、OH 又は  $OCH_3$  によって場合により置換され；及び

$R^6$  は、出現ごとに H 又はベンジルメトキシからなる群から独立して選択される。

#### 【 0 0 1 6 】

F 群と命名される E 群化合物の好ましい群は、

シクロ [T y r - D - T r p - L y s - V a l - P h e  $\Psi$  (4 - (3-メトキシフェニル) イミダゾール) - G l y]、

シクロ [T y r (O B z l) - D - T r p - L y s - V a l - P h e  $\Psi$  (4 - (3-メトキシフェニル) イミダゾール) - G l y]、

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - V a l - P h e  $\Psi$  (4 - (3-メトキシフェニル) イミダゾール) - G l y]、

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - V a l - P h e  $\Psi$  (4 - (3-ヒドロキシフェニル) イミダゾール) - G l y]、

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - T h r (O B z l) - P h e  $\Psi$  (4 - (3-メトキシフェニル) イミダゾール) - G l y]、

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - T h r - P h e  $\Psi$  (4 - (3-ヒドロキシ

シフェニル) イミダゾール) - Gly]、  
シクロ [Trp-D-Trp-Lys-Abu-PheΨ (4-(3-メトキシ  
フェニル) イミダゾール) - Gly]、  
シクロ [Phe-D-Trp-Lys-Tyr(OBzl)-PheΨ (4-(  
1,1-ジメチルエチル) イミダゾール) - Gly]、  
シクロ [Phe-D-Trp-Lys-Val-PheΨ (4-(3-メトキシ  
フェニル) イミダゾール) - Gly]、  
シクロ [Phe-D-Trp-Lys-Tyr(OBzl)-PheΨ (4-(  
3-メトキシフェニル) イミダゾール) - Gly]、  
シクロ [Phe-D-Trp-Lys-Tyr-PheΨ (4-(3-メトキシ  
フェニル) イミダゾール) - Gly]、  
シクロ [Phe-D-Trp-Lys-Tyr-PheΨ (4-(3-ヒドロキ  
シフェニル) イミダゾール) - Gly]、  
シクロ [Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-PheΨ (4-(3-  
メトキシフェニル) イミダゾール) - Gly]、  
シクロ [Tyr-D-Trp-Lys-Val-PheΨ (4-(3-ヒドロキ  
シフェニル) イミダゾール) - Gly]、  
シクロ [Phe-D-Trp-Lys-Nal-PheΨ (4-(3-ヒドロキ  
シフェニル) イミダゾール) - Gly]、  
シクロ [Phe-D-Trp-Lys-Nal-PheΨ (4-(3-メトキシ  
フェニル) イミダゾール) - Gly]、  
シクロ [Trp-D-Trp-Lys-Tyr(OBzl)-PheΨ (4-(  
3-メトキシフェニル) イミダゾール) - (γ) Abu]、  
シクロ [Trp-D-Trp-Lys-Tyr(OBzl)-PheΨ (4-(  
4-メトキシフェニル) イミダゾール) - Gly]、  
シクロ [Trp-D-Trp-Lys-Tyr(OBzl)-PheΨ (4-(  
フェニル) イミダゾール) - Gly]、  
シクロ [Trp-D-Trp-Lys-Tyr(OBzl)-PheΨ (4-(  
3-メトキシフェニル) イミダゾール) - (ε) Ahx] 及び

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - T y r ( O B z l ) - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - ヒドロキシフェニル) イミダゾール) - ( γ ) A b u ] である。

## 【 0 0 1 7 】

G 群と命名される F 群化合物の好ましい群は、

シクロ [T y r - D - T r p - L y s - V a l - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - メトキシフェニル) イミダゾール) - G l y ] 、

シクロ [T y r ( O B z l ) - D - T r p - L y s - V a l - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - メトキシフェニル) イミダゾール) - G l y ] 、

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - V a l - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - メトキシフェニル) イミダゾール) - G l y ] 、

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - V a l - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - ヒドロキシフェニル) イミダゾール) - G l y ] 、

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - T h r ( O B z l ) - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - メトキシフェニル) イミダゾール) - G l y ] 、

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - T h r - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - ヒドロキシフェニル) イミダゾール) - G l y ] 、

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - A b u - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - メトキシフェニル) イミダゾール) - G l y ] 、

シクロ [P h e - D - T r p - L y s - T y r ( O B z l ) - P h e Ψ ( 4 - ( 1 , 1 - ジメチルエチル) イミダゾール) - G l y ] 、

シクロ [P h e - D - T r p - L y s - V a l - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - メトキシフェニル) イミダゾール) - G l y ] 、

シクロ [P h e - D - T r p - L y s - T y r - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - ヒドロキシフェニル) イミダゾール) - G l y ] 及び

シクロ [T y r - D - T r p - L y s - V a l - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - ヒドロキシフェニル) イミダゾール) - G l y ] である。

## 【 0 0 1 8 】

H 群と命名される G 群化合物の好ましい群は、

シクロ [T y r - D - T r p - L y s - V a l - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - メトキシ



フェニル) イミダゾール) - Gly]、

シクロ [Trp-D-Trp-Lys-Val-PheΨ (4-(3-メトキシ  
フェニル) イミダゾール) - Gly]、

シクロ [Trp-D-Trp-Lys-Val-PheΨ (4-(3-ヒドロキ  
シフェニル) イミダゾール) - Gly]、

シクロ [Trp-D-Trp-Lys-Thr-PheΨ (4-(3-ヒドロキ  
シフェニル) イミダゾール) - Gly]、

シクロ [Trp-D-Trp-Lys-Abu-PheΨ (4-(3-メトキシ  
フェニル) イミダゾール) - Gly]、

シクロ [Phe-D-Trp-Lys-Val-PheΨ (4-(3-メトキシ  
フェニル) イミダゾール) - Gly] 又は

シクロ [Tyr-D-Trp-Lys-Val-PheΨ (4-(3-ヒドロキ  
シフェニル) イミダゾール) - Gly] である。

#### 【0019】

I 群と命名される H 群化合物の好ましい群は、

シクロ [Tyr-D-Trp-Lys-Val-PheΨ (4-(3-メトキシ  
フェニル) イミダゾール) - Gly]、

シクロ [Trp-D-Trp-Lys-Val-PheΨ (4-(3-ヒドロキ  
シフェニル) イミダゾール) - Gly]、

シクロ [Trp-D-Trp-Lys-Thr-PheΨ (4-(3-ヒドロキ  
シフェニル) イミダゾール) - Gly] 及び

シクロ [Tyr-D-Trp-Lys-Val-PheΨ (4-(3-ヒドロキ  
シフェニル) イミダゾール) - Gly] である。

#### 【0020】

J 群と命名される F 群化合物のもう 1 つの好ましい群は、

シクロ [Tyr-D-Trp-Lys-Val-PheΨ (4-(3-メトキシ  
フェニル) イミダゾール) - Gly]、

シクロ [Trp-D-Trp-Lys-Val-PheΨ (4-(3-メトキシ  
フェニル) イミダゾール) - Gly]、

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - V a l - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - ヒドロキシフェニル) イミダゾール) - G l y] 、

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - T h r ( O B z l ) - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - メトキシフェニル) イミダゾール) - G l y] 、

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - T h r - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - ヒドロキシフェニル) イミダゾール) - G l y] 、

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - A b u - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - メトキシフェニル) イミダゾール) - G l y] 、

シクロ [P h e - D - T r p - L y s - T y r ( O B z l ) - P h e Ψ ( 4 - ( 1 , 1 - ジメチルエチル) イミダゾール) - G l y] 、

シクロ [P h e - D - T r p - L y s - T y r ( O B z l ) - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - メトキシフェニル) イミダゾール) - G l y] 、

シクロ [P h e - D - T r p - L y s - T y r - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - ヒドロキシフェニル) イミダゾール) - G l y] 、

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - T y r ( B z l ) - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - メトキシフェニル) イミダゾール) - G l y] 、

シクロ [T y r - D - T r p - L y s - V a l - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - ヒドロキシフェニル) イミダゾール) - G l y] 、

シクロ [P h e - D - T r p - L y s - N a l - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - ヒドロキシフェニル) イミダゾール) - G l y] 、

シクロ [P h e - D - T r p - L y s - N a l - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - メトキシフェニル) イミダゾール) - G l y] 、

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - T y r ( B z l ) - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - メトキシフェニル) イミダゾール) - ( γ ) A b u] 、

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - T y r ( B z l ) - P h e Ψ ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル) イミダゾール) - G l y] 、

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - T y r ( B z l ) - P h e Ψ ( 4 - ( フェニル) イミダゾール) - G l y] 、

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - T y r ( B z l ) - P h e Ψ ( 4 - ( 3

ーメトキシフェニル) イミダゾール) - (  $\epsilon$  ) A h x ] 及び

シクロ [ T r p - D - T r p - L y s - T y r ( B z l ) - P h e  $\Psi$  ( 4 - ( 3 - ヒドロキシフェニル) イミダゾール) - (  $\gamma$  ) A b u ] である。

#### 【 0 0 2 1 】

K群と命名されるJ群化合物の好ましい群は、

シクロ [ T r p - D - T r p - L y s - T h r - P h e  $\Psi$  ( 4 - ( 3 - ヒドロキシフェニル) イミダゾール) - G l y ] 、

シクロ [ T r p - D - T r p - L y s - T y r ( B z l ) - P h e  $\Psi$  ( 4 - ( 3 - メトキシフェニル) イミダゾール) - G l y ] 、

シクロ [ P h e - D - T r p - L y s - N a l - P h e  $\Psi$  ( 4 - ( 3 - ヒドロキシフェニル) イミダゾール) - G l y ] 、

シクロ [ T r p - D - T r p - L y s - T y r ( B z l ) - P h e  $\Psi$  ( 4 - ( 3 - メトキシフェニル) イミダゾール) - (  $\gamma$  ) A b u ] 、

シクロ [ T r p - D - T r p - L y s - T y r ( B z l ) - P h e  $\Psi$  ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル) イミダゾール) - G l y ] 又は

シクロ [ T r p - D - T r p - L y s - T y r ( B z l ) - P h e  $\Psi$  ( 4 - ( フェニル) イミダゾール) - G l y ] である。

#### 【 0 0 2 2 】

L群と命名されるK群化合物の好ましい群は、

シクロ [ T r p - D - T r p - L y s - T y r ( B z l ) - P h e  $\Psi$  ( 4 - ( 3 - メトキシフェニル) イミダゾール) - G l y ] 、

シクロ [ T r p - D - T r p - L y s - T y r ( B z l ) - P h e  $\Psi$  ( 4 - ( 3 - メトキシフェニル) イミダゾール) - (  $\gamma$  ) A b u ] 、

シクロ [ T r p - D - T r p - L y s - T y r ( B z l ) - P h e  $\Psi$  ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル) イミダゾール) - G l y ] 及び

シクロ [ T r p - D - T r p - L y s - T y r ( B z l ) - P h e  $\Psi$  ( 4 - ( フェニル) イミダゾール) - G l y ] である。

#### 【 0 0 2 3 】

もう1つの側面では、本発明は、式 ( I ) 又は式 ( I I ) の化合物又はその製

剂的に許容される塩の有効量、及び製剂的に許容される担体を含んでなる医薬組成物を提供する。

【 0 0 2 4 】

さらにもう1つの側面では、本発明はソマトスタチン受容体作動薬を必要とする哺乳動物においてその効果を誘発する方法を提供し、前記方法は、式 ( I ) 又は式 ( I I ) の化合物又はその製剂的に許容される塩の有効量を前記哺乳動物へ投与することを含む。

【 0 0 2 5 】

さらにもう1つの側面では、本発明はソマトスタチン受容体拮抗薬を必要とする哺乳動物においてその効果を誘発する方法を提供し、前記方法は、式 ( I ) 又は式 ( I I ) の化合物又はその製剂的に許容される塩の有効量を前記哺乳動物へ投与することを含む。

【 0 0 2 6 】

もう1つの側面では、本発明は、プロラクチン分泌性アデノーマ再狭窄、糖尿病、高脂血症、インスリン非感受性、X症候群、脈管傷害、増殖性網膜障害、曙現象、腎障害、胃酸分泌、消化性潰瘍、腸皮膚及び膵臓皮膚の瘻、過敏性腸管症候群、ダンピング症候群、水様性下痢症候群、A I D S 関連性の下痢、化学療法起因性の下痢、急性又は慢性の膵臓炎、胃腸ホルモン分泌性の腫瘍、癌、ヘパトーマ、血管新生、炎症性障害、関節炎、慢性の移植片拒絶、血管形成、移植血管又は胃腸の出血を、必要とする哺乳動物において治療する方法を提供し、前記方法は、式 ( I ) 又は式 ( I I ) の化合物又はその製剂的に許容される塩を前記哺乳動物へ投与することを含む。

【 0 0 2 7 】

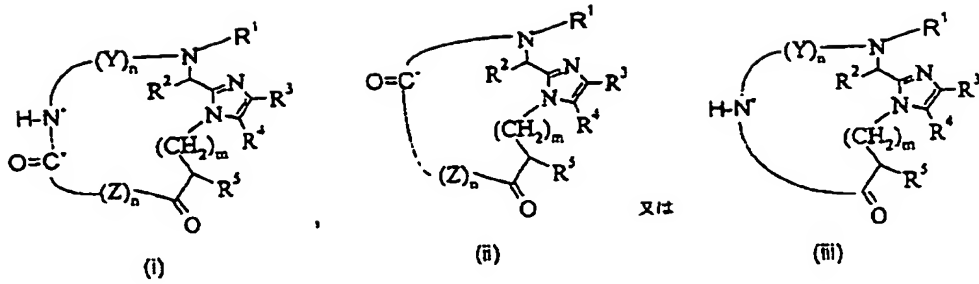
もう1つの側面では、本発明は、必要とする哺乳動物において *helicobacter pylori* の増殖を阻害する方法を提供し、前記方法は、式 ( I ) 又は式 ( I I ) の化合物又はその製剂的に許容される塩を前記哺乳動物へ投与することを含む。

【 0 0 2 8 】

もう1つの側面では、本発明は以下の式の化合物を製造する方法を提供し、

【 0 0 2 9 】

## 【化5】

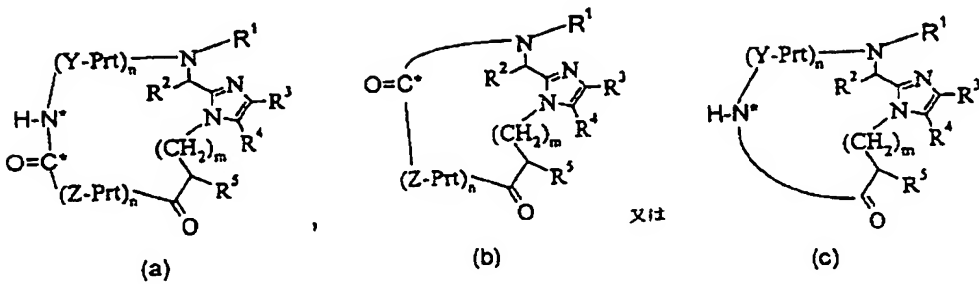


## 【0030】

前記方法は、P r t基を開裂することによって以下の式の化合物を脱保護化することを含む。

## 【0031】

## 【化6】



## 【0032】

式中、P r tはアミノ酸側鎖の保護基であり；

Y及びZは、それぞれ独立してD-又はL-の天然又は非天然α-アミノ酸であり、保護化された側鎖を場合により有し、ここでH-N<sup>\*</sup>はYにより規定されるN末端アミノ酸のアミノ基であり、O=C<sup>\*</sup>はZにより規定されるC末端アミノ酸のカルボキシル基であり；

nは出現ごとに独立して1～50であり；

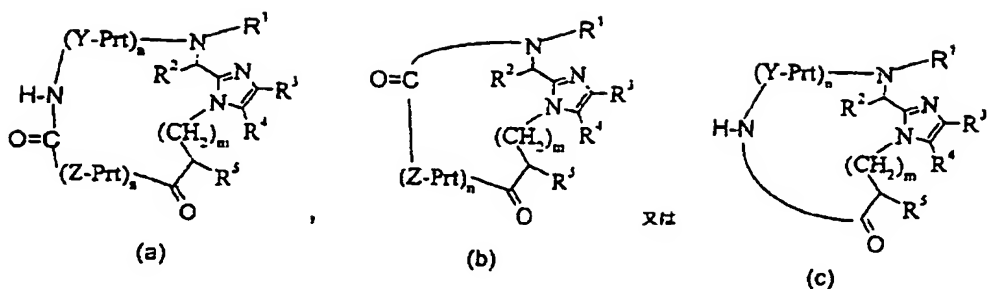
他の変数はすべて上記に示した式（I）について定義した通りである。

## 【0033】

もう1つの側面では、本発明は以下の式の化合物を製造する方法を提供し、

## 【0034】

## 【化 7】

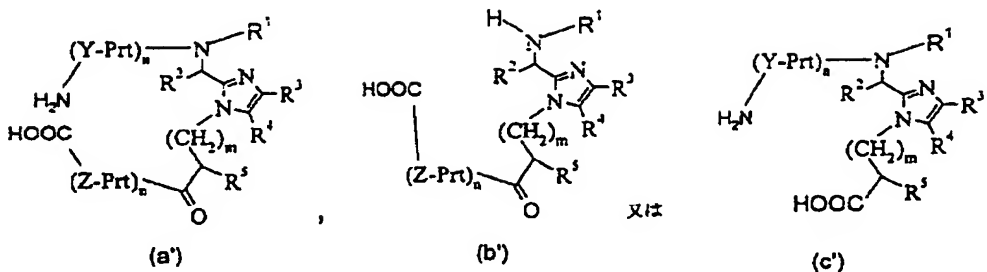


## 【 0 0 3 5 】

前記方法は、

## 【 0 0 3 6 】

## 【化 8】



## 【 0 0 3 7 】

式 ( a ) の化合物については、式 ( a ' ) の化合物をペプチドカップリング試薬及び添加剤と反応させることによって、Yにより規定される最終アミノ酸の末端アミノ基とZにより規定される最終アミノ酸の末端カルボキシル基との間にアミド結合を形成すること；又は

式 ( b ) の化合物については、式 ( b ' ) の化合物をペプチドカップリング試薬及び添加剤と反応させることによって、末端アミノ基とZにより規定される最終アミノ酸の末端カルボキシル基との間にアミド結合を形成すること；又は

式 ( c ) の化合物については、式 ( c ' ) の化合物をペプチドカップリング試薬及び添加剤と反応させることによって、Yにより規定される最終アミノ酸の末端アミノ基と末端カルボキシル基との間にアミド結合を形成することを含み；

式中、P r t はアミノ酸側鎖の保護基であり；

Y 及び Z は、それぞれ独立して D-又は L-の天然又は非天然  $\alpha$ -アミノ酸であり、保護化された側鎖を場合により有し、ここで H-N' は Y により規定される N 末端アミノ酸のアミノ基であり、O=C' は Z により規定される C 末端アミノ酸のカルボキシル基であり；

n は出現ごとに独立して 1 ～ 50 であり；

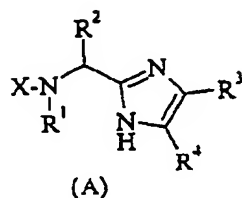
他の変数はすべて上記に示した式 ( I ) について定義した通りである。

【 0 0 3 8 】

さらにもう 1 つの側面では、本発明は以下の式の化合物を製造する方法を提供し、

【 0 0 3 9 】

【 化 9 】

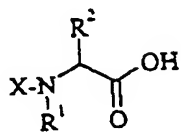


【 0 0 4 0 】

前記方法は、塩基及び極性非プロトン溶媒の存在下で、反応が実質的に完了するまで、以下の式の化合物を、式 X' - CH ( R' ) CO ( R' ) の  $\alpha$ -ハロケトンと反応させること；

【 0 0 4 1 】

【 化 1 0 】



【 0 0 4 2 】

極性非プロトン溶媒を蒸発させて固形物を得ること；非プロトン性有機溶媒及び過剰量の水性 NH<sub>4</sub> OAc に固形物を溶かして溶液を形成すること；及び溶液を還流すると同時に極性層を除去して式 ( A ) の化合物を得ることを含み；  
式中、

X はアミン保護基であり；

X' はハロであり；

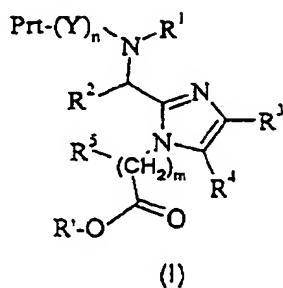
他の変数はすべて上記に示した式 (I) について定義した通りである。

【 0 0 4 3 】

さらにもう 1 つの側面では、本発明は式 (I) の化合物を製造する方法を提供し、

【 0 0 4 4 】

【 化 1 1 】

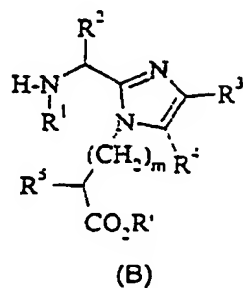


【 0 0 4 5 】

前記方法は、塩基の存在下で反応が実質的に完了して式 (C) の化合物が得られるまで、式 (B) の化合物を N $\alpha$ -保護化アミノ酸、(Prt)-Y (ここで、N $\alpha$ -保護化アミノ酸は、その活性化エステル、無水物又は酸ハロゲン化物の形態である) とカップリングすること、

【 0 0 4 6 】

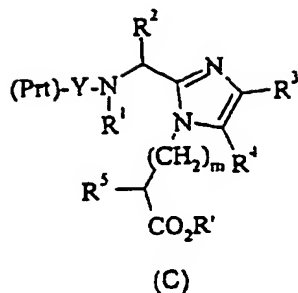
【 化 1 2 】



【 0 0 4 7 】

【 化 1 3 】





## 【 0 0 4 8 】

場合によりN $\alpha$ -保護化アミノ酸、(P r t) - Yのアミノ基を脱保護化すること、従来の脱保護化反応を使用すること、及び所望される式 ( I ) の化合物が得られるまでもう1つのN $\alpha$ -保護化アミノ酸を用いてカップリング反応を繰り返すことを含み；

Yは出現ごとに独立してD-又はL-の天然又は非天然 $\alpha$ -アミノ酸であり、場合により保護基のついた側鎖を有し、

P r tはアミンの保護基であり；

R' はアルキルエステル又はベンジルエステルであり；

nは1～100であり；

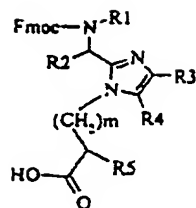
他の変数はすべて上記に示した式 ( I ) について定義した通りである。

## 【 0 0 4 9 】

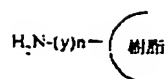
もう1つの側面では、本発明は、上記に定義されるような式 ( I ) の化合物を製造する方法を提供し、前記方法は、その活性エステル、無水物又は酸ハロゲン化物として活性化された式 ( B ) の化合物を、ペプチド合成に馴染みの当業者によく知られた方法により製造されたN-脱保護化ペプチド樹脂 ( A' ) と反応させること、ピペリジン／DMF、T A E A又は同様の塩基を使用してN末端F m o c基を脱保護化すること、及び強酸を使用して、得られた中間体 ( B' ) を脱保護化して樹脂から開裂させることを含む。他の変数はすべて上記に示した式 ( I ) について定義した通りである。

## 【 0 0 5 0 】

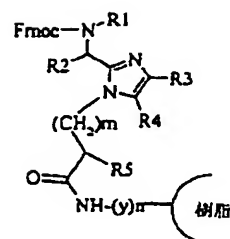
## 【 化 1 4 】



B



A'



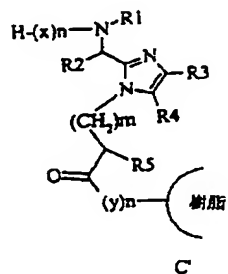
B'

## 【 0 0 5 1 】

もう 1 つの側面では、本発明は、式 ( I ) の化合物を製造する方法を提供し、前記方法は、その活性エステル、無水物又は酸ハロゲン化物として活性化された式 ( B ) の化合物を、ペプチド合成に馴染みの当業者によく知られた方法により製造された N-脱保護化ペプチド樹脂 ( H ) と反応させること、ピペリジン / D M F、T A E A 又は同様の塩基を使用して N 末端 F m o c 基を脱保護化すること、当技術分野に馴染みの当業者によく知られたペプチドカップリング反応を使用して、フリーとなった N 末端アミノ基を N α - F m o c 保護化アミノ酸 ( X ) でアシル化すること、追加のアミノ酸 ( X ) を取込むのに必要とされる塩基脱保護化とカップリングの工程を繰り返すこと、及び強酸を使用して、得られた中間体 ( C ' ) を脱保護化して樹脂から開裂させることを含む。他の変数はすべて上記に示した式 ( I ) について定義した通りである。

## 【 0 0 5 2 】

## 【 化 1 5 】



C

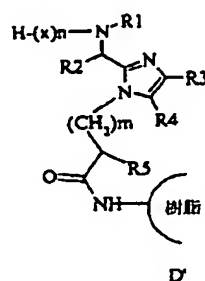
## 【 0 0 5 3 】

もう 1 つの側面では、本発明は、式 ( I ) の化合物を製造する方法を提供し、前記方法は、その活性エステル、無水物又は酸ハロゲン化物として活性化された

式 ( B ) の化合物を、トリスー ( アルコキシ ) - ベンジルアミン樹脂 ( P A L R e s i n ) 、 4 - ( 2 ' , 4 ' - ジメトキシフェニル - アミノメチル ) - フェノキシ樹脂 ( N - 脱保護化 R i n k 樹脂 ) 又はベンズヒドリルアミン樹脂のようなアミノ置換樹脂にカップリングさせること、ピペリジン / D M F 、 T A E A 又は同様の塩基を使用して N 末端 F m o c 基を脱保護化すること、当技術分野に馴染みの当業者によく知られたペプチドカップリング反応を使用して、フリーとなった N 末端アミノ基を N  $\alpha$  - F m o c 保護化アミノ酸 ( X ) でアシル化すること、追加のアミノ酸 ( X ) を取込むのに必要とされる塩基脱保護化とカップリングの工程を繰り返すこと、及び強酸を使用して、得られた中間体 ( D ' ) を脱保護化して樹脂から開裂させることを含み、他の変数はすべて上記に示した式 ( I ) について定義した通りである。

【 0 0 5 4 】

【 化 1 6 】



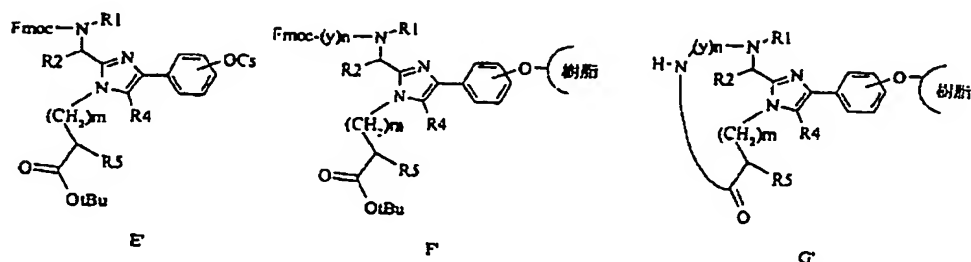
【 0 0 5 5 】

もう 1 つの側面では、本発明は、式 ( I ) の化合物を製造する方法を提供し、前記方法は、式 ( B ) の化合物を C s <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> のような塩基と反応させること、得られるフェノール性セシウム塩 ( E ' ) を、メリフィールドペプチド樹脂のようなハロメチル化ポリスチレン樹脂と反応させること、ピペリジン又は同様の有機塩基を用いて F m o c 保護基を除去すること、当技術分野に馴染みの当業者によく知られたペプチドカップリング反応を使用して、フリーとなった N 末端アミノ基を N  $\alpha$  - F m o c 保護化アミノ酸 ( X ) でアシル化すること、追加のアミノ酸 ( X ) を取込むのに必要とされる塩基脱保護化とカップリングの工程を繰り返すこと、ピペリジン又は同様の有機塩基を用いて N 末端の、及び T f a を用いて C

末端の最終保護化ペプチド配列を脱保護化すること、当技術分野に馴染みの当業者によく知られたペプチドカップリング反応を使用して、得られた中間体（F'）を環化すること、及び強酸を使用して、得られた中間体（G'）を樹脂から開裂させることを含む。変数はすべて上記に示した式（I）について定義した通りである。

【 0 0 5 6 】

【 化 1 7 】

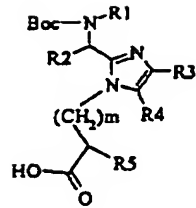


【 0 0 5 7 】

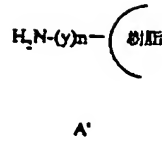
もう1つの側面では、本発明は、上記に定義されるような式（I）の化合物を製造する方法を提供し、前記方法は、その活性エステル、無水物又は酸ハロゲン化物として活性化された式（B）の化合物を、当技術分野に馴染みの当業者によく知られた方法により製造されたN-脱保護化ペプチド樹脂（A'）とカップリングさせること、Tfaを用いてN末端Boc基を脱保護化すること、及びHFのような強酸を使用して、得られた中間体（H'）の側鎖の保護基を脱保護化して樹脂から開裂させることを含む。変数はすべて上記に示した式（I）について定義した通りである。

【 0 0 5 8 】

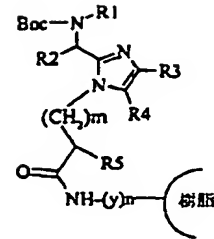
【 化 1 8 】



B



A'



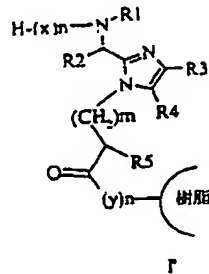
H'

## 【 0 0 5 9 】

もう1つの側面では、本発明は、式（I）の化合物を製造する方法を提供し、前記方法は、その活性エステル、無水物又は酸ハロゲン化物として活性化された式（B）の化合物を、当技術分野に馴染みの当業者によく知られた方法により製造されたN-脱保護化ペプチド樹脂（H）とカップリングさせること、Tfaを使用してN末端Boc基を脱保護化すること、当技術分野に馴染みの当業者によく知られたペプチドカップリング反応を使用して、フリーとなったN末端アミノ基をN $\alpha$ -Boc保護化アミノ酸（X）でアシル化すること、追加のアミノ酸（X）を取込むのに必要とされるTfa脱保護化とカップリングの工程を繰り返すこと、及び強酸を使用して、得られた中間体（I'）を脱保護化して樹脂から開裂させることを含む。変数はすべて上記に示した式（I）について定義した通りである。

## 【 0 0 6 0 】

## 【 化 1 9 】



F

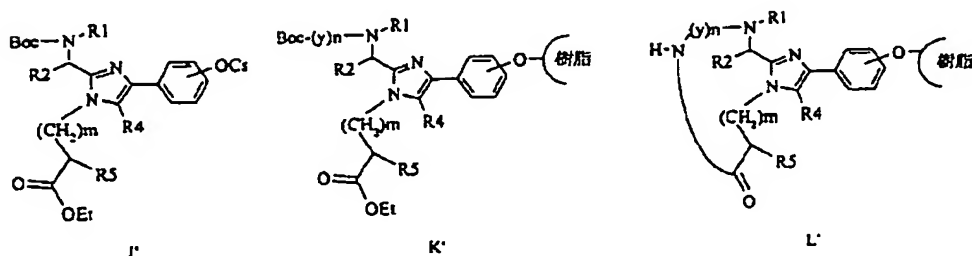
## 【 0 0 6 1 】

もう1つの側面では、本発明は、式（I）の化合物を製造する方法を提供し、前記方法は、式（B）の化合物をCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>のような塩基と反応させること、得

られるフェノール性セシウム塩 ( J' ) を、メリフィールドペプチド樹脂のようなハロメチル化ポリスチレン樹脂と反応させること、T f a を用いてB o c 保護基を除去すること、当技術分野に馴染みの当業者によく知られたペプチドカップリング反応を使用して、フリーとなったN末端アミノ基をN α - B o c 保護化アミノ酸 ( X ) でアシル化すること、追加のアミノ酸 ( X ) を取込むのに必要とされる塩基脱保護化とカップリングの工程を繰り返すこと、T f a を用いてN末端の、及びL i O H / 水性D M F 塩基のような無機塩基を用いてC末端の最終保護化ペプチド配列を脱保護化すること、当技術分野に馴染みの当業者によく知られたペプチドカップリング反応を使用して、得られた中間体 ( K' ) を環化すること、及び強酸を使用して、得られた中間体 ( L' ) を樹脂から開裂させることを含む。変数はすべて上記に示した式 ( I ) について定義した通りである。

## 【 0 0 6 2 】

## 【 化 2 0 】



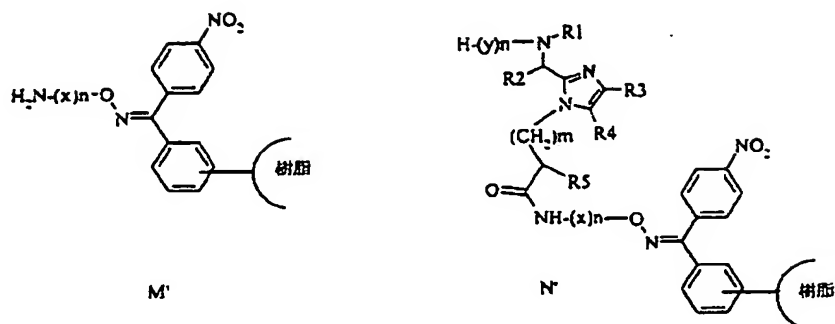
## 【 0 0 6 3 】

もう1つの側面では、本発明は、式 ( I ) の化合物を製造する方法を提供し、前記方法は、その活性エステル、無水物又は酸ハロゲン化物として活性化された式 ( B ) の化合物を、当技術分野に馴染みの当業者によく知られた方法により製造されたN-脱保護化ペプチド、4-ニトロベンゾフェノンオキシム樹脂 ( M' ) とカップリングさせること、T f a を使用してN末端B o c 基を脱保護化すること、当技術分野に馴染みの当業者によく知られたペプチドカップリング反応を使用して、フリーとなったN末端アミノ基をN α - B o c 保護化アミノ酸 ( X ) でアシル化すること、追加のアミノ酸 ( X ) を取込むのに必要とされるT f a 脱保護化とカップリングの工程を繰り返すこと、好適な有機塩基で中和することにより、得られた中間体であるN' 脱保護化中間体 ( N' ) を環化して開裂させる

こと、及びHFのような強酸で側鎖の保護基を除去することを含む。変数はすべて上記に示した式(1)について定義した通りである。

【 0 0 6 4 】

【 化 2 1 】



【 0 0 6 5 】

発明の詳細な説明

本明細書で使用されるように、ヘテロ環という用語は、アミノ酸の側鎖に現れるヘテロ環を表す。この例には、限定しないが、ベンゾチエニル、クマリル、イミダゾリル、インドリル、プリニル、ピリジル、ピリミジニル、キノリニル、チアゾリル、チエニル及びトリアゾリルが含まれる。

【 0 0 6 6 】

本明細書で使用されるように、アリールという用語は、各環7員までの安定な単環式又は二環式の炭素環を意味するように意図され、ここで少なくとも1つの環は芳香環である。アリール基の例には、ビフェニル、インダニル、ナフチル、フェニル及び1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンが含まれる。

【 0 0 6 7 】

本発明では、アミノ酸成分、ある好ましい保護基、試薬及び溶媒についていくつかの略号が使用される。そのような略号の意味を表1に示す。

略号	意味	
アミノ酸	H i s	L-ヒスチジン
	L y s	L-リジン
	N a l	L-3-(2-ナフチル)-アラニン

	P h e	L - フェニルアラニン
	S e r	L - セリン
	T h r	L - スレオニン
	T r p	L - トリプトファン (他に指定しなければ)
	T y r	L - チロシン
	A h x	6 - アミノヘキサ酸
保護基	B o c	1, 1 - (ジメチルエトキシ) カルボニル
	C b z	ベンジルオキシカルボニル
	F m o c	9 - フルオレニルメトキシカルボニル
	T r t	トリフェニルメチル
溶媒	D M F	N, N - ジメチルホルムアミド
	T H F	テトラヒドロフラン
	E t O A c	酢酸エチル
試薬	T f a	トリフルオロ酢酸
	N M M	4 - メチルモルホリン
	D I E A	ジイソプロピルエチルアミン
	T E A	トリエチルアミン
	T A E A	トリス (2 - アミノエチル) アミン
	H O A T	1 - ヒドロキシー - 7 - アザベンゾトリアゾール
	H A T U	[O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウム] ヘキサフルオロリン酸塩
	E D C	1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチ ルカルボジイミド塩酸塩
	D C C	ジシクロヘキシルカルボジイミド

# In vitro アッセイ

ヒトソマトスタチンサブタイプ受容体 1 ~ 5 (それぞれ、s s t<sub>1</sub>、s s t<sub>2</sub>、s s t<sub>3</sub>、s s t<sub>4</sub>、及び s s t<sub>5</sub>) に対する化合物の親和性を、C H O - K 1 トランスフェクト細胞への [<sup>125</sup>I - T y r<sup>11</sup>] S R I F - 1 4 の結合阻害を測定す



ることにより決定する。

【 0 0 6 8 】

ヒト *ss t<sub>2</sub>* 受容体遺伝子をゲノムフラグメントとしてクローン化した。1000bpの5'-非翻訳領域、1.17Kbの全コーディング領域及び230bpの3'-非翻訳領域を含有する1.5kbのPstI-XmnIセグメントをBglIIIリンカー付加により修飾した。得られたDNAフラグメントをpCMV-81のBamHI部位へサブクローン化し、哺乳動物の発現プラスミドを得た(シカゴ大学、Graeme Bell博士より提供された)。ss t<sub>2</sub>受容体を安定的に発現するクローン細胞系を、リン酸カルシウム共沈澱法(1)を使用して、CHO-K1細胞(ATCC)へトランスフェクトして入手した。プラスミドpRSV-neo(ATCC)が選択マーカーとして含まれた。G418(Gibco)0.5mg/mlを含有するRPMI 1640培地でクローン細胞系を選択し、環クローン化して、培養へ拡張した。

【 0 0 6 9 】

ヒト *ss t<sub>2</sub>* ソマトスタチン受容体遺伝子は、1.7KbのBamHI-HindIIIゲノムDNAフラグメントとして単離され、プラスミドベクターpGEM3Z(プロメガ)へサブクローン化され、G.ベル博士(シカゴ大学)より親切にも提供された。この1.7KbのBamHI-HindIIIフラグメントを、プラスミドpCMV5の適合する制限エンドヌクレアーゼ部位へ挿入することにより、哺乳動物細胞の発現ベクターを構築する。リン酸カルシウム共沈澱法を使用して、CHO-K1細胞へトランスフェクトしてクローン細胞系を入手する。プラスミドpRSV-neo(ATCC)が選択マーカーとして含まれる。

【 0 0 7 0 】

ヒト *ss t<sub>3</sub>* は、ゲノムフラグメントで単離され、2.4KbのBamHI/HindIIIフラグメント内に完全なコーディング配列を含んでいた。末端を修飾してEcoRIリンカーを付加した後でpCMVベクターのEcoRI部位へ2.0KbのNcoI-HindIIIフラグメントを挿入することにより、哺乳動物の発現プラスミド、pCMV-h3を構築した。ss t<sub>3</sub>受容体を安定

的に発現するクローン細胞系を、リン酸カルシウム共沈澱法を使用して、CHO-K1細胞(ATCC)へトランスフェクトして入手した。プラスミドpRSV-neo(ATCC)が選択マーカーとして含まれた。G418(Gibco) 0.5mg/mlを含有するRPMI 1640培地でクローン細胞系を選択し、環クローン化して、培養へ拡張した。

#### 【0071】

ヒトsst<sub>4</sub>受容体発現プラスミドは、pCMV-HXは、Graeme Bell博士(シカゴ大学)より提供された。このベクターは、ヒトsst<sub>4</sub>をコードする1.4KbのNheI-NheIゲノムフラグメント、456bpの5'-非翻訳領域、及び200bpの3'-非翻訳領域を含有し、PCMV-HXのXbaI/EcoRI部位へクローン化する。sst<sub>4</sub>受容体を安定的に発現するクローン細胞系を、リン酸カルシウム共沈澱法を使用して、CHO-K1細胞(ATCC)へトランスフェクトして入手した。プラスミドpRSV-neo(ATCC)が選択マーカーとして含まれた。G418(Gibco) 0.5mg/mlを含有するRPMI 1640培地でクローン細胞系を選択し、環クローン化して、培養へ拡張した。

#### 【0072】

ヒトsst<sub>4</sub>遺伝子は、λゲノムクローンを鋳型として使用するPCRにより入手し、Graeme Bell博士(シカゴ大学)より親切にも提供された。得られた1.2KbのPCRフラグメントは、21塩基対の5'-非翻訳領域、全コーディング領域、及び55bpの3'-非翻訳領域を含有していた。プラスミドpBSSK(+)のEcoRI部位へこのクローンを挿入した。pCVM5哺乳動物発現ベクターへサブクローン化するための1.2KbのHindIII-XbaIフラグメントとしてこの挿入物を回収した。sst<sub>4</sub>受容体を安定的に発現するクローン細胞系を、リン酸カルシウム共沈澱法を使用して、CHO-K1細胞(ATCC)へトランスフェクトして入手した。プラスミドpRSV-neo(ATCC)が選択マーカーとして含まれた。G418(Gibco) 0.5mg/mlを含有するRPMI 1640培地でクローン細胞系を選択し、環クローン化して、培養へ拡張した。

## 【 0 0 7 3 】

ヒト s s t 受容体の1つを安定的に発現するCHO-K1細胞を、10%胎仔血清及びジェネチシン0.4 mg/mlを含有するRPMI 1640において増殖させる。0.5 mM EDTAを用いて細胞を回収し、約4℃で、約5分、500 gで遠心分離する。50 mM トリス、pH 7.4にペレットを再懸濁し、約4℃で、約5分、500 gで2回遠心分離する。音波処理して細胞を溶かし、約4℃で、約10分、39000 gで遠心分離する。同一の緩衝液にペレットを再懸濁し、約4℃で、約10分、50000 gで遠心分離し、得られるペレットの膜分画を-80℃に保存する。

## 【 0 0 7 4 】

[<sup>125</sup>I-Tyr<sup>11</sup>]SRIF-14結合の競合阻害実験を、ポリプロピレンの95穴プレートにおいて同一2検体で実施する。細胞膜(タンパク質10 μg/穴)を、50 mM HEPES (pH 7.4), 0.2% BSA, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, Trasylol 200 KIU/ml, パシトラシン0.02 mg/ml及びフェニルメチルスルホニルフルオリド0.02 mg/mlにおいて、約37℃で、約60分間、[<sup>125</sup>I-Tyr<sup>11</sup>]SRIF-14 (0.05 nM)とともにインキュベートする。

## 【 0 0 7 5 】

Filtermate 196 (パッカード)細胞採取器を使用して、0.1%ポリエチレンイミン(P.E.I.)を浸したGF/Cガラス繊維フィルタープレート(Unifilter, パッカード)を介した直接濾過により、[<sup>125</sup>I-Tyr<sup>11</sup>]SRIF-14のフリー形から結合形を分離する。フィルターを、約0~4℃で、約4秒間、50 mM HEPESで洗浄し、Packard Top Countを使用して放射活性についてアッセイする。

## 【 0 0 7 6 】

全結合から非特異的な結合(0.1 μM SRIF-14の存在下で定量される)を差引くことにより、特異的な結合が得られる。コンピュータ支援非線形回帰分析(MDL)により結合データを分析し、阻害定数(K<sub>i</sub>)値を決定する。

## 【 0 0 7 7 】

本発明の化合物が作動薬か又は拮抗薬であるかの判定は以下のアッセイにより決定される。

機能アッセイ：cAMP細胞内産生の阻害：

ヒトソマトスタチン（SRIF-14）サブタイプ受容体を発現するCHO-K1細胞を、10% FCS及びジェネチシン0.4mg/mlを有するRPMI 1640培地の入った24穴組織培養マルチディッシュに播く。実験の前日に培地を交換する。

#### 【0078】

各穴 $10^5$ 個の細胞を、3-イソブチル-1-メチルキサンチン（IBMX）0.5mM（1）を補充した0.2% BSAを含む新鮮なRPMI 0.5mMで2回洗浄し、約37℃で、約5分、インキュベートする。

・サイクリックAMPの産生は、約37℃で約15～30分間、1mM フォルスコリン（FSK）を加えることにより促進される。

・化合物の作動薬効果は、FSK（1μM）、SRIF-14（ $10^{-12}$ M～ $10^{-6}$ M）及び試験化合物（ $10^{-10}$ M～ $10^{-5}$ M）を同時に加えることにより測定される。

・化合物の拮抗薬効果は、FSK（1μM）、SRIF-14（1～10nM）及び試験化合物（ $10^{-10}$ M～ $10^{-5}$ M）を同時に加えることにより測定される。

#### 【0079】

反応培地を除去し、0.1N HCl 200mlを加える。ラジオイムノアッセイ法を使用してcAMPを測定する（Kit Flash Plate SMP001A, New England Nuclear）。

放射リガンド結合アッセイ

hssst受容体サブタイプを発現するCHO-K1細胞を、氷冷50mMトリス塩酸においてホモジェナイズ（Polytron、セッティング6、15秒）して、39,000g（10分）で2回遠心分離し、すぐに新鮮な緩衝液に再懸濁して、in vitro受容体結合アッセイ用の膜を得た。アッセイのために最終ペレットを10mMトリス塩酸に再懸濁した。hssst1、hssst3、hssst4

、h s s t 5のアッセイには、上記膜調製物のアリコート、BSA (10 mg / ml) ; MgCl<sub>2</sub> (5 mM) ; Trasylol (200 KIU / ml) ; パントラシン (0.02 mg / ml) 及びフェニルメチルスルホニルフルオリド (0.02 mg / ml) を含有する50 mM HEPES (pH 7.4) において、0.05 nM [<sup>125</sup>I-Tyr<sup>11</sup>] SRIF-14とともに約37℃で約30分インキュベートした。最終アッセイ量は0.3 mlであった。

#### 【0080】

h s s t 2アッセイについては、[<sup>125</sup>I] MK-678 (0.05 nM) を放射リガンドとして利用し、インキュベーション時間を約25℃で約90分とした。Brandel 濾過マニホールドを使用するGF/Cフィルター (0.3% ポリエチレンイミンに浸しておく) を通す高速濾過によりインキュベーションを停止させた。次いで各試験管とフィルターを氷冷緩衝液の5 ml アリコートで3回洗浄した。

#### 【0081】

特異結合は、全放射リガンド結合から、1000 nM SRIF-14 (h s s t 1, 3, 4, 5の場合) 又は1000 nM MK-678 (h s s t 2の場合) を差引いたものと定義した。

#### 【0082】

本発明の化合物は、以下の文献に代表される当技術分野の当業者によく知られた方法により、ソマトスタチンサブタイプ受容体への特異的な結合を含む、ソマトスタチン受容体への結合に関連した使用についてin vivoアッセイされ得る：I. Shimon, et al., "Somatostatin receptor subtype specificity in human fetal pituitary cultures", J. Clin. Invest., Vol. 99, No. 4, pp. 789-798, 1997; 及び C. Gilon, et al., "A backbone-cyclic, receptor 5-selective somatostatin analogue: Synthesis, bioactivity, and nuclear magnetic resonance conformational analysis", J. Med. Chem. 1988, 41, 919-929.

当業者によく知られているように、ソマトスタチン作動薬及び／又は拮抗薬の既知の、及び潜在的な使用は様々で多岐にわたる。ソマトスタチンのこの多様な使用は以下のように要約し得る：

ソマトスタチン作動薬は、成長ホルモン、及びより特定するとGH分泌性アデノーマ（末端肥大症）及びTSH分泌性アデノーマを抑制すること；プロラクチン分泌性アデノーマを治療すること；インスリン及び／又はグルカゴン、及びより特定すると、糖尿病、脈管傷害、増殖性網膜障害、曙現象及び腎障害の阻害；胃酸分泌、及びより特定すると消化性潰瘍；腸皮膚及び膵臓皮膚の瘻；過敏性腸管症候群；ダンピング症候群；水様性下痢症候群；AIDS関連性の下痢；化学療法起因性の下痢；急性又は慢性の膵臓炎、及び胃腸ホルモン分泌性の腫瘍；ヘパトーマのような癌の治療；血管新生の阻害；関節炎のような炎症性障害の治療；網膜障害；慢性の移植片拒絶；血管形成；移植血管及び胃腸の出血予防に使用し得る。

#### 【 0 0 8 3 】

従って、本発明は、製剤的に許容される担体とともに、本明細書に記載されるような本発明の化合物の少なくとも1種を有効成分として含んでなる医薬組成物をその範囲内に包含する。

#### 【 0 0 8 4 】

本発明の化合物は、経口、腸管外（例、筋肉内、腹腔内、静脈内又は皮下注射、又はインプラント）、経鼻、膣、直腸、舌下又は局所の投与経路によって投与され、製剤的に許容される担体とともに製剤化されて、それぞれの投与経路に適した剤形を提供し得る。

#### 【 0 0 8 5 】

経口投与用の固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤及び顆粒剤が含まれる。そのような固体剤形では、活性化合物に、スクロース、ラクトース又はデンプンのような、製剤的に許容される不活性な担体が少なくとも1種混合される。そのような剤形は、通常、そのような不活性賦形剤以外の追加物質、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤も含み得る。カプセル剤、錠剤及び丸剤の場合、剤形は緩衝剤も含んでよい。錠剤と丸剤はさらに腸溶コーティング剤を用いて製造し得る。

#### 【 0 0 8 6 】

経口投与用の液体剤形には、当技術分野で通常使用されている水のような不活

性希釈剤を含有する、製剤的に許容されるエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、エリキシルが含まれる。組成物は、そのような不活性希釈剤以外に、湿潤剤、乳化及び懸濁剤、及び甘味剤、風味及び芳香剤のような佐剤を包含し得る。

【 0 0 8 7 】

腸管外投与用の本発明による調製物には、無菌の水性又は非水性溶液、懸濁液又はエマルジョンが含まれる。非水性溶媒又は担体の例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油やトウモロコシ油のような植物油、ゼラチン、及びオレイン酸エチルのような注射可能な有機エステルである。そのような剤形はまた、保存剤、湿潤剤、乳化剤及び分散剤のような佐剤を含有し得る。それらはまた、例えば細菌保持フィルターを通した濾過、組成物へ滅菌剤を取込むこと、組成物に照射すること、又は組成物を加熱することにより滅菌し得る。それらはまた、使用直前に滅菌水、又は他の注射可能な無菌媒体に溶解し得る固体の無菌組成物の形態でも製造し得る。

【 0 0 8 8 】

直腸又は膣内投与用の組成物は、好ましくは坐剤であり、有効成分に加えて、ココア脂や坐剤用ワックスのような賦形剤を含有し得る。

経鼻又は舌下投与用の組成物も当技術分野でよく知られている標準的な賦形剤を用いて製造し得る。

【 0 0 8 9 】

さらに、本発明の化合物は、以下の特許に記載されているような持続放出組成物において投与し得る。米国特許第5,672,659号は、生物活性剤及びポリエステルを含んでなる持続放出組成物を教示する。米国特許第5,595,760号は、ゲル化した形態で生物活性剤を含んでなる持続放出組成物を教示する。1997年9月9日出願の米国特許出願第08/929,363号は、生物活性剤及びキトサンを含んでなるポリマー性の持続放出組成物を教示する。1996年11月1日出願の米国特許出願第08/740,778号は、生物活性剤及びシクロデキストリンを含んでなる持続放出組成物を教示する。1998年1月29日出願の米国特許出願第09/015,394号は、生物活性剤の吸収可能な持続放出組成物を教示する。上記特許及び出願の教示内容は参照により本明細

書に組込まれている。

【 0 0 9 0 】

本発明の組成物における有効成分の用量は変化し得るが、有効成分の量は好適な剤形が得られるようなものである必要がある。選択される投与量は、所望の治療効果、投与経路及び治療期間に依存する。一般に、治療効果を得るには、ヒト及び他の動物、例えば哺乳動物に対して、1日あたり体重1kgにつき0.0001～100mgの投与量レベルが投与される。

【 0 0 9 1 】

好ましい投与量の範囲は1日につき0.01～5.0mg/体重kgであり、これは単回用量として投与されるか、又は複数用量に分けて投与され得る。

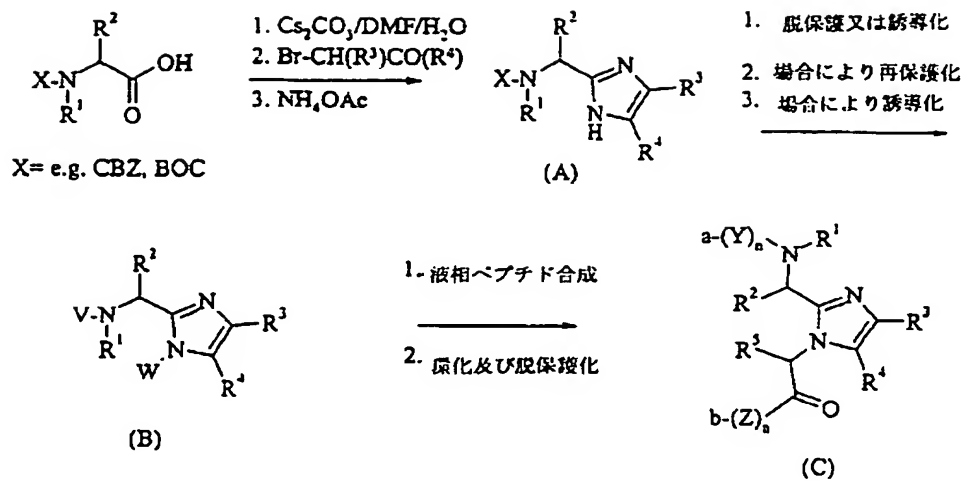
本発明の化合物は、以下の記述及びスキームIにより合成し得る。第一の工程では、Boc、Cbz又は他の好適な基で $\alpha$ -アミノ基を保護したアミノ酸が、 $H_2O$ 、DMF、THF等のような極性溶媒において、無機塩基、例えばNaOH、KOH、 $K_2CO_3$ 、又は最も好ましくは $CS_2CO_3$ とのカルボン酸塩へ変換される。真空下で溶媒を除去し、残渣の塩をDMFのような極性の非プロトン溶媒に再び溶かし、約 $-20^{\circ}C$ ～約 $100^{\circ}C$ 、最も好ましくは室温で攪拌しながら、好適な $\alpha$ -ハロケトンを加える。約10分～約24時間、又はTLC分析によりエステル形成が完了するまで攪拌を続け、その時点で、約 $0^{\circ}C$ ～約 $100^{\circ}C$ 、最も好ましくは約 $40^{\circ}C$ ～約 $70^{\circ}C$ で溶液を真空濃縮する。得られる中間体を、ベンゼン、トルエン、又は最も好ましくはキシレンのような非プロトン性の有機溶媒に再び溶かし、約5倍～約100倍、又は最も好ましくは約15～20倍モルの過剰な $NH_4OAc$ を加える。この二相の混合液を、ディーンースタークトラップにより約1～約4時間還流加熱して極性層を完全に除去し、粗中間体(A)を得る。これは粗生成物のまま使用し得るか、又は結晶化やカラムクロマトグラフィーにより精製し得る。

【 0 0 9 2 】

【 化 2 2 】



スキーム I



## 【 0 0 9 3 】

第二の工程では、触媒水素添加法か又は  $\text{HF}$ 、 $\text{HCl}$ 、 $\text{HBr}$  又は  $\text{Tfa}$  のような強酸を使用して、中間体 (A) を脱保護化する。次いで、例えばアセトニトリル及び水に溶かした市販の  $\text{N}$ -(9-フルオレニルメトキシカルボニルオキシ) スクシンイミド及び  $\text{K}_2\text{CO}_3$  を使用して、 $\text{Fmoc}$  基のような塩基反応性の保護基で  $\alpha$ -窒素を保護化し得る。他のやり方では、保護化カルボン酸エステルハロゲン化物でこの  $\text{N}\alpha$ - $\text{Cbz}$  保護化イミダゾール窒素をアルキル化し、触媒水素添加法を使用して  $\alpha$ -アミノ基を脱保護化し、 $\text{B}'$  ( $\text{V} = \text{H}$ 、 $\text{W} = -(\text{CH}_2)_n$ 、 $\text{CR}^5\text{CO}_2\text{R}'$ 、ここで  $\text{R}'$  はアルキル又はベンジルエステルを表す) を得ることができる。イミダゾール窒素は、市販の塩化トリフェニルメチル及び、4-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン又はトリエチルアミンのような3級アミン塩基を使用して保護化し、 $\text{Fmoc}$  保護化中間体を得ることができ、引き継いでこの中間体を、例えば  $\text{TAEA}$  のような塩基を使用して  $\alpha$ -アミノ基を脱保護化し、中間体 (B) ( $\text{V} = \text{H}$ 、 $\text{W} = \text{Trt}$ ) を得る。他のやり方では、 $\text{N}$ -保護化イミダゾール  $\text{B}''$  ( $\text{V} = \text{H}$ 、 $\text{W} = \text{H}$ ) をさらに修飾せずに使用する場合もある。

## 【 0 0 9 4 】

第三の工程では、中間体の  $\text{B}$ 、 $\text{B}'$  又は  $\text{B}''$  が標的ペプチドの連続液相合成用のアンカー基として使用される。つまり、アンカー基を1リットルにつき約50

～200ミリモルの濃度で酢酸エチルに溶かし、活性化エステル、無水物又は酸ハロゲン化物の形態をした $N\alpha$ -Fmoc保護化アミノ酸の約1～5モル当量、又はより好ましくは1.1～1.5モル等量を加える。この混合物を反応が完了するまで、 $Na_2CO_3$ 水溶液又はより好ましくは $NaHCO_3$ 水溶液のような弱塩基の第二層を撹拌する。水層を除去し、約1～10ml/ミリモル又は、より好ましくは約2～4ml/ミリモルのTAEA又はピペリジンを加え、この混合液を約30分撹拌する。次いでこの溶液を飽和NaCl溶液で洗浄（約30ml/ミリモルで2回）し、10%リン酸緩衝液で洗浄（約10ml/ミリモルで3回）し、 $pH=5.5$ へ調整する。次のサイクルを第一サイクルと同様のやり方で実施する。最終のアミノ酸はBoc又はFmoc基で $N\alpha$ を保護化し得る。

#### 【0095】

第四の工程では、水性の塩基又は強酸を用いてN末端及びC末端の保護基を除去し、得られるペプチド中間体を、“The Practice of Peptide Synthesis”, Bodanszky and Bodanszky, Springer-Verlag, 1984 に記載の標準的なペプチドカップリング技術を使用して環化し得る。つまり、DMFのような非プロトン性溶媒にペプチド中間体を溶かし、この溶液に4-メチルモルホリンのような3級アミン塩基を加えて塩基性にする。この中間体のカルボン酸部分は、DCC又はEDCのようなカルボジイミドの1～6倍モル過剰量、及び、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾールのような添加剤を加えることにより活性化される。この混合液を約0℃～約100℃、最も好ましくはほぼ室温で、反応が完了するまで撹拌する。

#### 【0096】

最終の工程では、触媒水素添加法か又はHF、HCl、HBr又はTfaのような強酸を使用して、保護化ペプチドから保護基を外し、最終産物（C）を得る。ここで、 $R^1 \sim R^5$ 、a、b、Y、Z及びnは式（I）について上記に定義した通りである。

#### 【0097】

E SI（電子スプレーイオン化）源の付いたFinnigan SSQ 7000分光計で注入質量スペクトルデータを測定した。指定溶媒に溶かした約10

～20mg/ml濃度のサンプルを用いて、300MHz Varian Unity 分光計でNMRデータを入手した。

【0098】

他のやり方では、本発明の化合物は固相ペプチド合成技術を使用して製造し得る。このやり方では、例えばプロモ酢酸エチル及び好適な塩基、例えば $K_2CO_3$ 、の非プロトン性溶媒、例えばDMFの溶液において、中間体A ( $X = Boc$ ) をアルキル化し、得られるエチルエステル中間体を、水性塩基、例えば $NaOH$ を使用して加水分解し、中間体B ( $V = Boc$ 、 $W = -CH_2CO_2H$ ) を得る。中間体B ( $V = Boc$ 、 $W = -CH_2CO_2H$ ) は、“The Practice of Peptide Synthesis”, Bodanszky and Bodanszky, Springer-Verlag, 1984に記載されるような既知の活性化技術を使用して活性化し得て、固形支持体上でのペプチド伸張カップリングに直接使用し得るか、又は中間体B ( $V = Boc$ 、 $W = -CH_2CO_2H$ ) は、固形支持体に直接付着させて、固相合成を開始させることができる。例えばTfaを用いてN末端Boc基を脱保護化することにより、当業者に知られた条件下でペプチド合成を継続することが可能になる。

【0099】

中間体B (例えば、 $V = Fmoc$ 、 $W = -CH_2CO_2t-Bu$ ) を、酸、例えばTfaで処理してカルボン酸を保護するt-ブチルエステルを除去し、得られる中間体B (例えば、 $V = Fmoc$ 、 $W = -CH_2CO_2H$ ) を、Fmoc法を活用する固相ペプチド合成に使用し得る。このように、中間体B ( $V = Fmoc$ 、 $W = -CH_2CO_2H$ ) は、“The Practice of Peptide Synthesis”, Bodanszky and Bodanszky, Springer-Verlag, 1984に記載されるような既知の活性化技術を使用して活性化され、固形支持体上でのペプチド伸張カップリングに直接使用し得る。例えばピペリジンを用いてN末端Fmoc基を脱保護化することにより、当業者に知られた条件下でペプチド合成を継続することが可能になる。

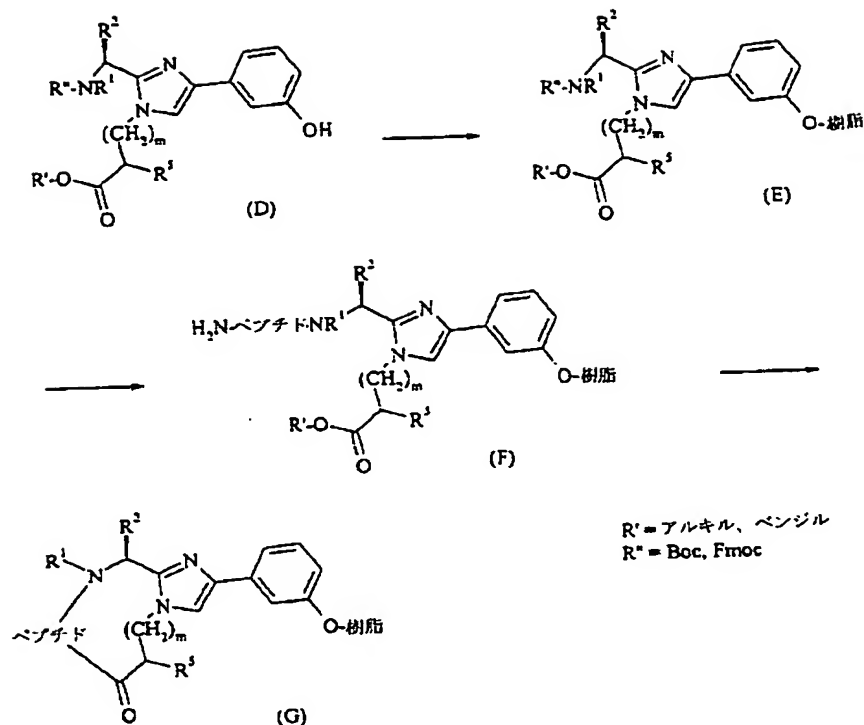
【0100】

サイクリック類似体の固相合成は、以下のスキームIIによっても実施し得る。

【0101】

## 【化 23】

スキーム 11



## 【0102】

中間体 A (X = Boc 又は Cbz、R<sup>3</sup> = 2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル又は4-メトキシフェニル) を 1 M BBr<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で約 1/2 時間処理し、フリーのフェノール A (X = H、R<sup>3</sup> = 2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル又は4-ヒドロキシフェニル) を得る。次いで、有機物と水の混和溶媒、例えばジオキサンと水の混合液において、ジ-*t*-ブチル二炭酸塩及び塩基、例えば NaOH を使用して、Boc 基のような酸反応性の保護基を用いて α-窒素を保護化し得る。例えばプロモ酢酸エチル及び好適な塩基、例えば K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> の非プロトン性溶媒、例えば DMF の溶液において、中間体 A (X = Boc、R<sup>3</sup> = 2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル又は4-ヒドロキシフェニル) をアルキル化して、生成するエチルエステル中間体 D を得る。次いで、炭酸セシウムの作用によって、中間体 D をそのセシウム塩へ変換する。このセシウム塩を過剰量のメリフィールド樹脂と反応させ、中間体 E を得る。

。すでに記載した標準Boc固相ペプチド合成法又は標準Fmoc固相合成法を使用して中間体Eをさらに修飾し、中間体Fを得る。完全なアミノ酸配列が構築されたとき、好適な塩基、例えばLiOH/水性DMFを使用してC末端エチルエステルを脱マスクし、標準的な活性化プロトコール、例えば、カルボジイミド（例えば、ヒドロキシベンゾトリアゾール）及び3級アミン塩基（例えば、ジイソプロピルエチルアミン）を用いて環化し、中間体Gを得る。非常に強い酸、例えばHFを加えることによって、最終的な側鎖の脱保護化と樹脂からの開裂を實現し、本発明の化合物を得る。

## 【0103】

本発明を以下の実施例で説明するが、本発明はその詳細に限定されない。

## 【0104】

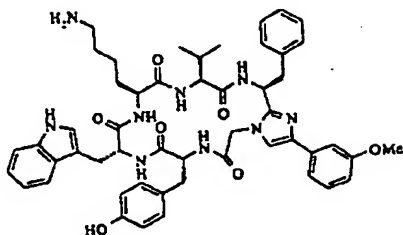
## 【実施例】

実施例1.

シクロ [Tyr-D-Trp-Lys-Val-PheΨ(4-(3-メトキシフェニル)イミダゾール)-Gly]

## 【0105】

## 【化24】



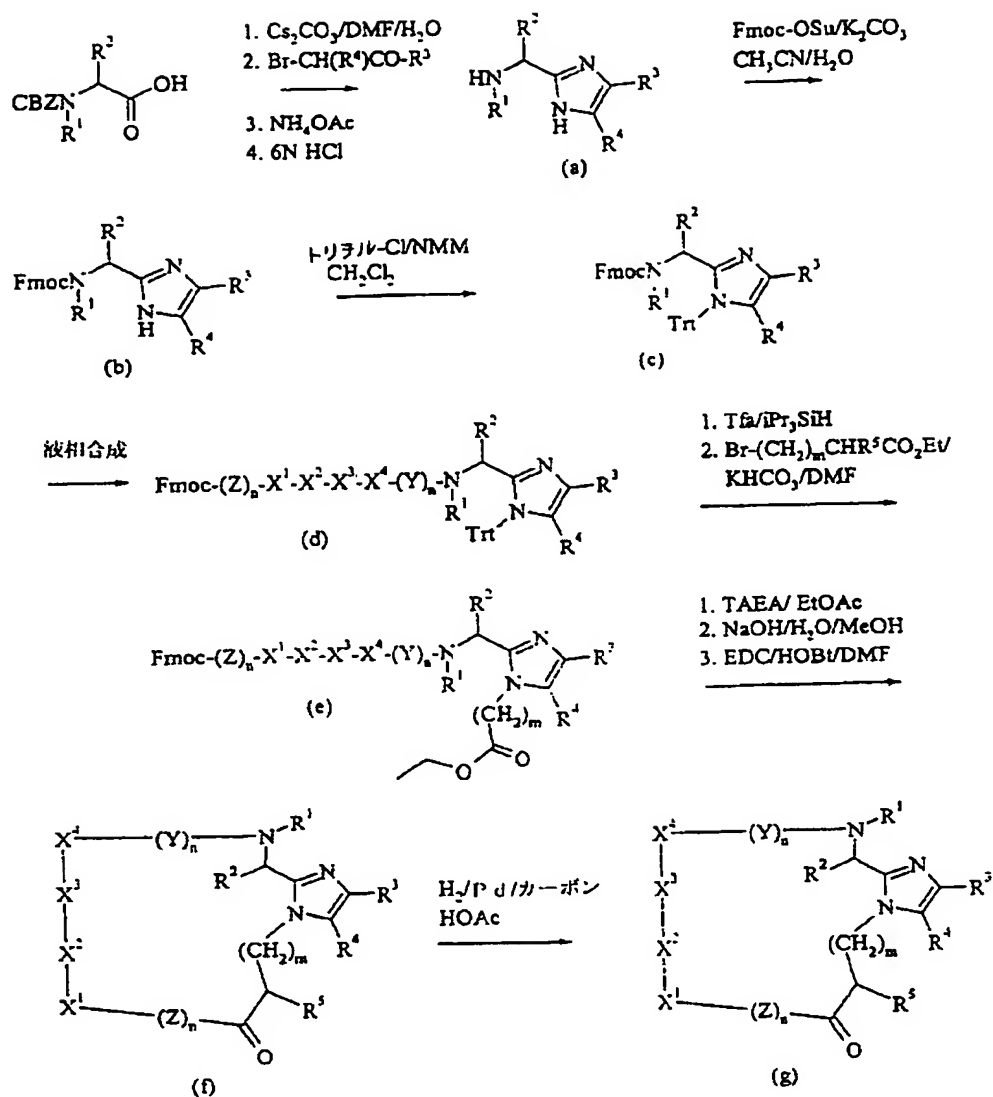
## 【0106】

以下に示す合成スキーム1により、実施例1を合成した。

## 【0107】

## 【化25】

スキーム 1



【 0 1 0 8 】

工程 a : 2 - ( 1 - ( S ) - アミノ - 2 - フェニルエチル ) - 4 - ( 3 - メトキシフェニル ) - イミダゾール

Cbz - ( L ) - フェニルアラニン ( 10.0 g , 33.4 ミリモル ) 及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ( 5.44 g , 16.7 ミリモル ) を 2 : 1 / DMF :  $\text{H}_2\text{O}$  ( 75 ml ) に入れ、この混合液を均質化するまで攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、残渣を DMF ( 70 ml ) に溶かし、2 - ブロモ - 3' - メトキシアセトフェノン ( 7.65 g , 33.4 ミリモル ) / DMF ( 30 ml ) を加えた。この混合液

を室温で約30分撹拌した後、減圧濃縮した。得られたケトエステルをキシレン(150ml)に溶かし、CsBrを濾過して除いた。酢酸アンモニウム(40.0g, 0.52mol)を加え、ディーン-スタークトラップを使用してこの混合液を約2時間還流加熱し、過剰のNH<sub>4</sub>OAcと発生するH<sub>2</sub>Oを除去した。反応液を冷却し、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(50ml)及び飽和NaCl溶液(50ml)で洗浄した。キシレン層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して、真空濃縮した。

# 【 0 1 0 9 】

残渣をジオキサン(30ml)に溶かし、6N HCl(115ml)を加え、この混合液を約3時間還流加熱した。この溶液を真空濃縮し、エチルエーテル(4x100ml)で磨砕した。一定重量になるまで残渣を真空乾燥し、中間体1aを12.15g(99%)得た。質量スペクトル: 294.2MH<sup>+</sup>。

工程b: 2-(1-(S)-((フルオレニルメトキシ)カルボニル)アミノ-2-フェニルエチル)-4-(3-メトキシフェニル)-イミダゾール

中間体1a(11.8g, 32.2ミリモル)を1:1/アセトニトリル:H<sub>2</sub>O(200ml)に溶かし、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5.38g, 39ミリモル)を少しずつ注意しながら加えた。9-フルオレニルメチル-スクシンイミジルカルボネートを加え、得られた混合液を約20分間激しく撹拌した。EtOAc(100ml)で生成物を抽出し、このEtOAc層をH<sub>2</sub>O(2x50ml)で洗浄した。このEtOAc層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して、真空濃縮した。シリカゲル(150g)のフラッシュクロマトグラフィーにより生成物を精製し、2:2:1/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ヘキサン:EtOAc、次いで1:1/ヘキサン:EtOAcで溶出した。生成物の分画をプールし、真空濃縮して、薄黄色の泡沫として中間体1bを14.77g(85%)得た。質量スペクトル: 516.3MH<sup>+</sup>。NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.8-12.0(1H, s), 7.8-8.0(3H, d), 7.6-7.8(2H, d), 7.5(1H, s), 7.1-7.5(12H, m), 6.7-6.9(1H, d), 4.8-5.0(1H, m), 4.1-4.3(3H, m), 3.7-3.9(3H, s), 3.0-3.4(2H, m)。

工程c: 2-(1-(S)-((フルオレニルメトキシ)カルボニル)アミノ-2-フェニルエチル)-4-(3-メトキシフェニル)-1-トリフェニルメチ

## ルーイミダゾール

中間体 1 b ( 13.9 g, 26.9 ミリモル ) を  $N_2$  下、 $CH_2Cl_2$  ( 50 ml ) に溶かし、4-メチルモルホリン ( 2.96 ml, 26.9 ミリモル ) 及びクロトリフェニルメタン ( 7.51 g, 26.9 ミリモル ) を加え、この溶液を室温で約 45 分攪拌した。固形分を濾過して除き、溶出液として 70 : 30 / ヘキサン : EtOAc を使用する、シリカゲル ( 300 g ) のフラッシュクロマトグラフィーにより濾液を精製した。生成物の分画を一緒にし、真空濃縮して、泡沫として中間体 1 c を 18.0 g ( 88 % ) 得た。NMR ( 300 MHz, DMSO- $d_6$  ) : 7.84-7.95 ( 2H, d ), 7.7-7.8 ( 1H, d ), 7.6-7.7 ( 1H, d ), 6.7-7.5 ( 29H, m ), 4.3-4.5 ( 1H, m ), 3.75-3.95 ( 2H, m ), 3.75-3.85 ( 3H, s ), 3.6-3.7 ( 1H, m ), 2.65-2.85 ( 1H, d, d ), 2.05-2.2 ( 1H, m ) .

工程 d : 2 - ( 1 - ( S ) - ( Fmoc - Tyr ( OBzl ) - D - Trp - Lys ( Cbz ) - Val ) アミノ - 2 - フェニルエチル ) - 4 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 1 - トリフェニルメチルーイミダゾール

中間体 1 c ( 1.89 g, 2.50 ミリモル ) を EtOAc ( 40 ml ) に溶かし、トリス ( 2 - アミノエチル ) アミン ( 9 ml ) を加え、この混合液を約 1 / 2 時間激しく攪拌した。この EtOAc 層を飽和 NaCl 溶液で洗浄 ( 2 x 120 ml ) し、次いで 10 % リン酸緩衝液で洗浄 ( 3 x 40 ml ) し、pH = 約 5.5 へ調整した。この EtOAc 層を飽和  $NaHCO_3$  溶液 ( 40 ml ) で攪拌し、Fmoc - Val - F ( 1.02 g, 3.00 ミリモル ) を加えた。この反応液を約 1 時間攪拌し、水層を除去した。

## 【 0110 】

次いで、この中間体を、上記の Fmoc - Val - F サイクルと同様のやり方で、Fmoc - Lys ( Cbz ) - OSu、Fmoc - D - Trp - OSu 及び Fmoc - Tyr ( OBzl ) - OSu を用いて連続的に脱保護化してカップリングした。EtOAc 層を 1.5 倍量のヘキサンで希釈し、溶出液として最初に 50 : 30 : 20 /  $CH_2Cl_2$  : EtOAc : ヘキサン、次いで 4 : 1 / EtOAc : ヘキサンを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製するためにシリカゲルカラムにかけた。生成物の分画をブールし、真空濃縮して、白色の泡



沫として中間体1dを1.90g(46%)得た。質量スペクトル:1581.

2MNa+, 1559.5MH+。

工程e: 1-( (2-エトキシ-2-オキソ)エチル)-2-(1-(S)-(Fmoc-Tyr(OBzl))-D-Trp-Lys(Cbz)-Val)アミノ-2-フェニルエチル)-4-(3-メトキシフェニル)-イミダゾール

中間体1d(519mg, 0.33ミリモル)を、iPr, SiH(205μl, 1.0ミリモル)含有Tfa(10ml)に溶かし、この混合液を約15分攪拌した。エチルエーテル(60ml)を加えて中間体を沈澱させ、濾過して採取した。質量スペクトル:1316MH+。この中間体をDMF(3ml)に溶かし、KHCO<sub>3</sub>(198mg, 2.0ミリモル)及びプロモ酢酸エチル(721μl, 6.5ミリモル)を加え、この混合液を室温で一晩攪拌した。この混合液を真空濃縮し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10ml)に溶かし、H<sub>2</sub>O(10ml)で洗浄した。このCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して粗中間体1e(540mg)を得て、さらに精製せずにこれを使用した。

工程f: シクロ[Tyr(OBzl)-D-Trp-Lys(Cbz)-Val-Phenyl(4-(3-メトキシフェニル)イミダゾール)-Gly]

中間体1e(540mg, 0.33ミリモル)をEtOAc(10ml)に懸濁させ、トリス(アミノエチル)アミン(1ml)を加え、この混合液を約1/2時間激しく攪拌した。EtOAc(10ml)を加え、この溶液を飽和NaCl溶液(2x25ml)、次いで10%リン酸緩衝液(pH=5.5, 3x10ml)で洗浄した。ヘキサン(40ml)を加えて中間体を沈澱させ、溶媒をデカントした。残渣をメタノール(10ml)に溶かし、2.5N NaOH(0.5ml)を加えて室温で一晩攪拌した。この混合液が混濁するまでH<sub>2</sub>Oを加えて希釈し、pHを約6.7へ調整した。脱保護化した中間体を濾過して採取し、真空乾燥した。この固形分をDMF(25ml)に取り、DCC(340mg, 1.65ミリモル)及びHOBt(252mg, 1.65ミリモル)を加えた。この混合液を室温で約2時間攪拌し、減圧下で濃縮した。EtOAcを溶出液として使用するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより粗生成物を精製した。生成物の分画をまとめ、真空濃縮して、ガラス状の物質として中間体1

f ( 1 8 0 m g , 中間体 1 d からは 4 8 % ) を得た。質量スペクトル : 1 1 3 4 . 5 M H + .

工程 g : シクロ [ T y r - D - T r p - L y s - V a l - P h e Ψ ( 4 - ( 3 -  
メトキシフェニル) イミダゾール) - G l y ]

中間体 1 f ( 1 8 0 m g , 0 . 1 6 ミリモル) を、1 0 % P d / カーボン ( 2 4 m g ) を含有する酢酸 ( 1 0 m l ) に溶かし、この混合液を H<sub>2</sub> ( 2 5 p s i ) 下、室温で約 8 時間振盪させた。触媒を濾過して除き、残液を真空濃縮した。この粗混合物は、完全に脱保護化した物質 ( C b z もベンジルエーテルも除去されている) と部分的に脱保護化した物質 ( C b z は除去されたが、ベンジルエーテルはそのままである) を含んでいた。2 0 % ~ 7 0 % の C H<sub>3</sub>C N 勾配液 / 0 . 1 % T f a を使用する、V Y D A C ( 登録商標) P r o t e i n & P e p t i d e C<sub>18</sub> カラム ( T h e N e s t G r o u p I n c . , S o u t h b o r o u g h , M A ) の製造用 H P L C により、約 5 5 分かけてこの混合物を精製した。より極性のピークである純分画をまとめ、濃縮し、凍結乾燥 ( 0 . 5 % H C l : 2 x 1 0 m l 、次いで H<sub>2</sub>O : 1 x 1 0 m l ) し、実施例 1 の表題化合物を 1 . 4 5 m g ( 2 9 % ) 得た。質量スペクトル : 9 1 0 . 4 M H + .

実施例 2 .

シクロ [ T y r ( O B z 1 ) - D - T r p - L y s - V a l - P h e Ψ ( 4 - ( 3 -  
メトキシフェニル) イミダゾール) - G l y ]

実施例 2 は、適切なアミノ酸を使用する以外は、実質的に合成スキーム 1 の実施例 1 により製造した。1 g の精製に由来するより極性の低い純分画をまとめ、濃縮し、凍結乾燥 ( 0 . 5 % H C l : 2 x 1 0 m l 、次いで H<sub>2</sub>O : 1 x 1 0 m l ) し、実施例 2 の表題生成物を 2 . 3 3 m g ( 2 1 % ) 得た。質量スペクトル : 1 0 0 0 . 4 M H + .

実施例 3 .

シクロ [ T r p - D - T r p - L y s - V a l - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - メトキシ  
フェニル) イミダゾール) - G l y ]

実施例 3 は、以下の変更以外は、実質的に実施例 1 と同じやり方で、合成スキ

ーム1により製造した：

工程d：2-(1-(S)-((Fmoc-Trp-D-Trp-Lys(Cbz))-Val)アミノ-2-フェニルエチル)-4-(3-メトキシフェニル)-1-トリフェニルメチル-イミダゾール

中間体1c(757mg, 1.0ミリモル)をEtOAc(20ml)に溶かし、トリス(2-アミノエチル)アミン(3ml)を加え、この混合液を約1/2時間激しく攪拌した。このEtOAc層を飽和NaCl溶液で洗浄(2x60ml)し、次いで10%リン酸緩衝液で洗浄(3x20ml)し、約5.5のpHへ調整した。このEtOAc層を飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(20ml)で攪拌し、Fmoc-Val-F(825mg, 2.33ミリモル)を加えた。この反応液を約1時間攪拌し、水層を除去した。

【0111】

次いで、この中間体を、上記のFmoc-Val-Fサイクルと同様のやり方で、Fmoc-Lys(Cbz)-OSu、Fmoc-D-Trp-OSu及びFmoc-Trp-OSuを用いて連続的に脱保護化してカップリングした。EtOAc層を1.5倍量のヘキサンで希釈し、溶出液として最初に50:30:20/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc:ヘキサン、次いで4:1/EtOAc:ヘキサンを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製するためにシリカゲルカラムにかけた。生成物の分画をプールし、真空濃縮して、白色の泡沫として中間体3dを1.02g(68%)得た。質量スペクトル：11492.0MNa<sup>+</sup>, 1514.2MH<sup>+</sup>。

工程e：1-((2-エトキシ-2-オキソ)エチル)-2-(1-(S)-((Fmoc-Trp-D-Trp-Lys(Cbz))-Val)アミノ-2-フェニルエチル)-4-(3-メトキシフェニル)-イミダゾール

中間体3d(1.00g, 0.67ミリモル)を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10ml)、Tfa(1ml)及びiPr<sub>3</sub>SiH(205μl, 1.0ミリモル)の混合液に溶かし、この混合液を約20分攪拌した。1:1/Et<sub>2</sub>O:ヘキサンの混合液(100ml)を加え、中間体を濾過して採取し、乾燥させた(0.88g)。この中間体をDMF(10ml)に溶かし、KHCO<sub>3</sub>(200mg, 2.0

0 ミリモル) 及びプロモ酢酸エチルを加え、この混合液を室温で一晩撹拌した。  
この混合液を減圧下で濃縮し、中間体 3 e を得て、さらに精製せずにこれを使用した。質量スペクトル: 1335.7 MH<sup>+</sup>。

工程 f: シクロ [Trp-D-Trp-Lys (Cbz)-Val-PheΨ (4-(3-メトキシフェニル)イミダゾール)-Gly]

中間体 3 e (粗生成物、0.67 ミリモル) をメタノール (10 ml) に溶かし、2.5 N NaOH (1.0 ml) を加えて室温で約 45 分撹拌した。この混合液が混濁するまで H<sub>2</sub>O を加えて希釈し、pH を 6.9 へ調整した。溶媒をデカントし、残渣を H<sub>2</sub>O で磨砕して、薄黄色の粉末とした (650 mg、質量スペクトル: 1085.5 MH<sup>+</sup>)。この粉末 (629 mg) を DMF (20 ml) に溶かし、NMM (220 μl, 2.0 ミリモル)、EDC (192 mg, 1.0 ミリモル) 及び HOBt (153 mg, 1.0 ミリモル) を加えた。この混合液を室温で約 2 時間撹拌し、減圧下で濃縮した。粗生成物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) に溶かし、10% リン酸緩衝液で洗浄した (pH = 5.5 へ調整した)。この CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過して、2 ml へ濃縮した。エチルエーテルを加えて生成物を沈殿させ、これを濾過して採取し、乾燥させて中間体 3 f (440 mg, 71%) を得た。質量スペクトル: 1067.4 MH<sup>+</sup>。  
工程 g: シクロ [Trp-D-Trp-Lys-Val-PheΨ (4-(3-メトキシフェニル)イミダゾール)-Gly]

中間体 3 f (200 mg, 0.19 ミリモル) を、10% Pd/カーボン (40 mg) を含有する酢酸 (15 ml) に溶かし、この混合液を H<sub>2</sub> (25 psi) 下、室温で 2 日間振盪させた。触媒を濾過して除き、残液を真空濃縮した。20%~70% の CH<sub>3</sub>CN 勾配液/0.1% Tfa を使用する、C<sub>18</sub> カラム (Rainin Microsorb<sup>TM</sup> 80-220-C5) の製造用 HPLC により、約 55 分かけてこの粗混合物を精製した。良好な分離を得るには、30%~50% の CH<sub>3</sub>CN 勾配液/0.1% Tfa、約 55 分を使用する第二のパスが必要であった。純分画をまとめ、濃縮し、凍結乾燥 (0.5% HCl : 2 x 10 ml、次いで H<sub>2</sub>O : 1 x 10 ml) し、実施例 3 の表題化合物を 3.26 mg (14%) 得た。質量スペクトル: 933.5 MH<sup>+</sup>。

## 実施例 4 .

シクロ [ T r p - D - T r p - L y s - V a l - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) イミダゾール ) - G l y ]

実施例 4 は、以下の変更をして、実質的に実施例 1 と同じやり方で、合成スキーム 1 により製造した :

工程 g : シクロ [ T r p - D - T r p - L y s - V a l - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) イミダゾール ) - G l y ]

中間体 3 f ( 150 mg , 0 . 14 ミリモル ) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 12 ml ) に溶かし、 $\text{N}_2$  下で、1 M BBr<sub>3</sub> / ヘキサン溶液を加えた。得られたスラリーを約 1 / 2 時間撹拌した。メタノール ( 10 ml ) を加え、この混合液を真空下で濃縮した。24 % ~ 48 % の  $\text{CH}_3\text{CN}$  勾配液 / 0 . 2 %  $\text{NH}_4\text{OAc}$  を使用する  $\text{C}_{18}$  カラムの製造用 HPLC により、約 50 分かけてこの粗混合物を精製した。純分画をまとめ、濃縮し、凍結乾燥 (  $\text{H}_2\text{O}$  : 2 x 10 ml ) し、実施例 4 の表題化合物を 40 mg ( 29 % ) 得た。質量スペクトル : 919 . 4 MH<sup>+</sup>。

## 実施例 5 .

シクロ [ T r p - D - T r p - L y s - T h r ( O B z l ) - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - メトキシフェニル ) イミダゾール ) - G l y ]

実施例 5 は、工程 d において Fmoc - V a l - F の代わりに Fmoc - T h r ( O B z l ) - F を使用する以外は、実質的に実施例 3 と同じやり方で、スキーム 1 により製造した。質量スペクトル : 1025 . 5 MH<sup>+</sup>。

## 実施例 6 .

シクロ [ T r p - D - T r p - L y s - T h r - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) イミダゾール ) - G l y ]

実施例 6 は、工程 g において中間体 3 f の代わりに中間体 5 f、シクロ [ T r p - D - T r p - L y s ( C b z ) - T h r ( O B z l ) - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - メトキシフェニル ) イミダゾール ) - G l y ] を使用する以外は、実質的に実施例 4 と同様のやり方で、スキーム 1 により製造した。質量スペクトル : 1025 . 5 MH<sup>+</sup>。

## 実施例 7 .

H-T r p-D-T r p-L y s-A b u-P h e Ψ ( 4-(3-ヒドロキシフェニル) イミダゾール) -G l y-OH

実施例 7 は、工程 3 d において F m o c-V a l-F の代わりに F m o c-A b u-F を使用し、工程 3 f においてカルボジイミドと H O B t を用いた環化をしないこと以外は、実質的に実施例 3 と同様のやり方で、スキーム 1 により製造した。質量スペクトル：937.3MH+。

実施例 8 .

シクロ [T r p-D-T r p-L y s-A b u-P h e Ψ ( 4-(3-ヒドロキシフェニル) イミダゾール) -G l y]

実施例 8 は、工程 3 d において F m o c-V a l-F の代わりに F m o c-A b u-F を使用する以外は、実質的に実施例 3 と同様のやり方で、スキーム 1 により製造した。質量スペクトル：919.5MH+。

実施例 9 .

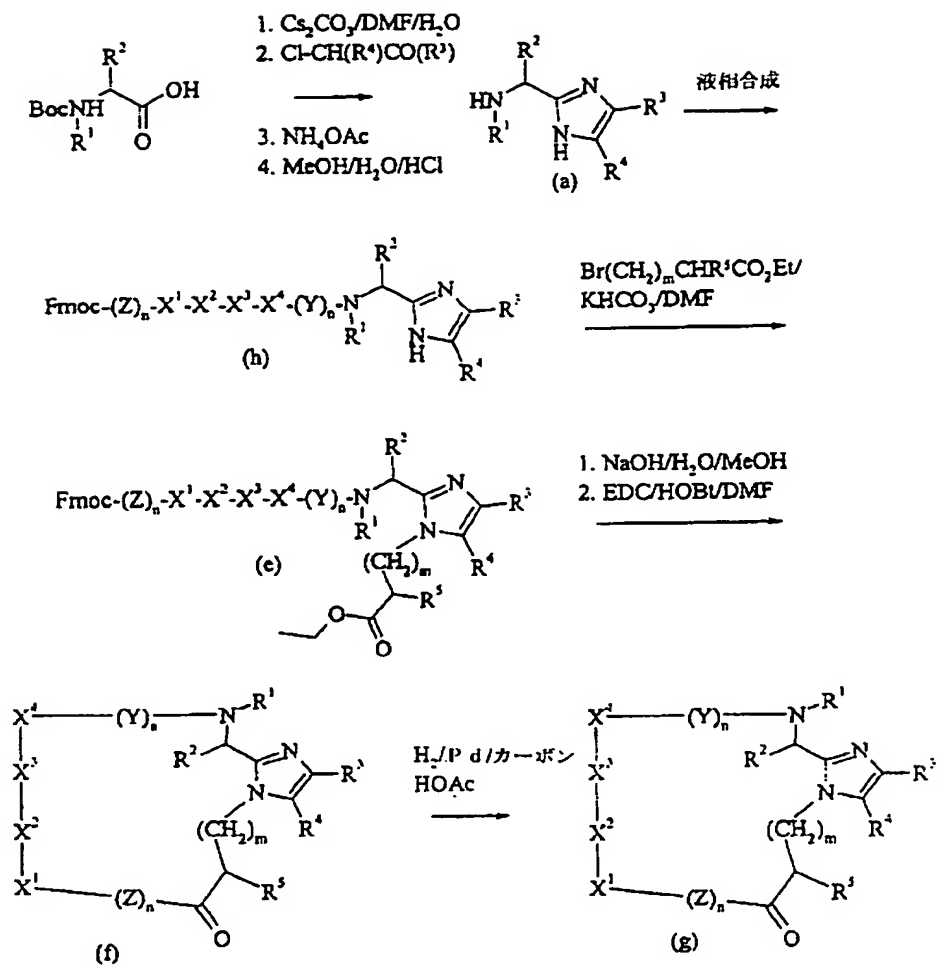
シクロ [P h e-D-T r p-L y s-T y r (O B z l) -P h e Ψ ( 4-(1,1-ジメチルエチル) イミダゾール) -G l y]

スキーム 2 により、実施例 9 を合成した。

【 0 1 1 2 】

【 化 2 6 】

スキーム 2



【 0 1 1 3 】

工程 a : 2 - ( 1 - ( S ) - アミノ - 2 - フェニルエチル ) - 4 - ( 1 , 1 - ジメチルエチル ) - イミダゾール

Boc - ( L ) - フェニルアラニン ( 5 . 3 1 g , 2 0 . 0 ミリモル ) 及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ( 3 . 2 6 g , 1 0 . 0 ミリモル ) を 1 : 1 / DMF :  $\text{H}_2\text{O}$  ( 5 0 m l ) に入れ、均質な混合液が得られるまで、この混合液を撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を DMF ( 5 0 m l ) に溶かし、1 - クロロピナコロン ( 2 . 6 3 m l , 2 0 . 0 ミリモル ) を加えた。この混合液を室温で一晩撹拌した後、減圧下で濃縮した。得られたケトエステルをキシレン ( 1 0 0 m l ) に溶かし、CsBr を濾過して除いた。酢酸アンモニウム ( 2 5 . 0 g , 0 . 3 3 モル ) を

加え、ディーンスタークトラップを使用してこの混合液を約2時間還流加熱し、過剰のNH<sub>4</sub>OAcと発生するH<sub>2</sub>Oを除去した。反応液を冷却し、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(50ml)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して、真空濃縮した。溶出液として80:20/ヘキサン:EtOAcを使用するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより、保護化された中間体を精製し、結晶性の中間体3.45g(50%)を得た(質量スペクトル:344.3MH<sup>+</sup>)。この中間体をメタノール(30ml)に溶かし、濃HCl(5.0ml)を加え、この混合液を約3時間撹拌した。この溶液を真空下で濃縮し、THF及びエチルエーテルから残渣を沈澱させた。固形分を真空乾燥し、中間体9aを1.89g(95%)得た。NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.5-10.5(3H, ブロード s), 7.3-7.4(1H, s), 7.15-7.35(3H, m), 7.0-7.1(2H, m), 4.9-5.1(1H, t), 3.5-3.65(2H, d), 1.2-1.3(9H, s)。

工程h: 2-(1-(S)-((Fmoc-Phe-D-Trp-Lys(Boc)-Tyr(OBzl))-アミノ-2-フェニルエチル)-4-(1,1-ジメチルエチル)-1H-イミダゾール

中間体9a(790mg, 2.50ミリモル)をEtOAc(40ml)に溶かし、トリス(2-アミノエチル)アミン(9ml)を加え、この混合液を約1/2時間激しく撹拌した。このEtOAc層を飽和NaCl溶液で洗浄(2x120ml)し、次いで10%リン酸緩衝液で洗浄(3x40ml)し、pH=約5.5へ調整した。このEtOAc層を飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(40ml)で撹拌し、Fmoc-Tyr(OBzl)-OSu(1.02g, 3.00ミリモル)を加えた。この反応液を約1.5時間撹拌し、水層を除去した。

#### 【0114】

この中間体を、上記のFmoc-Tyr(OBzl)-OSuサイクルと同様のやり方で、Fmoc-Lys(Cbz)-OSu、Fmoc-D-Trp-OSu及びFmoc-Phe-OSuを用いて連続的に脱保護化してカップリングした。溶出液として1%酢酸/EtOAcを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製するために、このEtOAc層をシリカゲルカラムにかけた。生成物の分画をプールし、真空濃縮した。粗生成物をEtOAcに再び溶かし、ヘ



キサンを加えて沈澱させ、濾過して採取した。固形分を真空乾燥して、中間体 9 h を 1.67 g (52%) 得た。質量スペクトル: 1280.7 MH<sup>+</sup>。

工程 e: 4-(1,1-ジメチルエチル)-2-(1-(S)-((Fmoc-Phe-D-Trp-Lys(Boc)-Tyr(OBzl))-アミノ-2-フェニルエチル)-1-(2-エトキシ-2-オキソ-エチル)-イミダゾール

中間体 9 h (128 mg, 0.10 ミリモル) を DMF (2 ml) に溶かし、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (35 mg, 0.25 ミリモル) 及びプロモ酢酸エチル (28  $\mu$ l, 0.25 ミリモル) を加え、この混合液を室温で一晩攪拌した。この混合液を真空濃縮し、EtOAc (10 ml) に溶かし、H<sub>2</sub>O (10 ml) で洗浄した。この EtOAc 層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して粗中間体 9 e (126 mg, 92%) を得て、さらに精製せずにこれを使用した。

工程 f: シクロ [Phe-D-Trp-Lys(Boc)-Tyr(OBzl)-Phe $\Psi$ (4-(3-メトキシフェニル)イミダゾール)-Gly]

中間体 9 e (116 mg, 0.085 ミリモル) を EtOAc (2 ml) に懸濁させ、トリス(アミノエチル)アミン (0.5 ml) を加え、この混合液を約 1/2 時間激しく攪拌した。EtOAc (10 ml) を加え、この溶液を飽和 NaCl 溶液 (2 x 5 ml)、次いで 10% リン酸緩衝液 (pH = 5.5, 3 x 5 ml) で洗浄した。ヘキサン (40 ml) を加えて中間体を沈澱させ、この中間体を濾過して採取した (76 mg)。残渣をメタノール (2 ml) に溶かし、2.5 N NaOH (0.1 ml) を加えて室温で一晩攪拌した。この混合液が混濁するまで H<sub>2</sub>O を加えて希釈し、pH を約 6.0 へ調整した。脱保護化した中間体を濾過して採取し、真空乾燥した。この固形分を DMF (20 ml) に取り、DCC (126 mg, 0.60 ミリモル) 及び HOBt (90 mg, 0.60 ミリモル) を加えた。この混合液を室温で約 6 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。EtOAc (5 ml) に溶かし、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (1 x 5 ml) 及び飽和 NaCl 溶液 (5 ml) で洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、真空濃縮して中間体 9 f を得た。質量スペクトル: 1098.5 MH<sup>+</sup>。

工程 g: シクロ [Phe-D-Trp-Lys-Tyr-Phe $\Psi$ (4-(1,1-ジメチルエチル)イミダゾール)-Gly]

中間体 9 f (粗生成物、0.085 ミリモル) を、i P r , S i H 含有 T f a (9.4 ml) 及び H<sub>2</sub>O (0.5 ml) に溶かし、約 20 分攪拌し、真空中で濃縮した。30%~60%の CH<sub>3</sub>CN 勾配液 / 0.1% T f a を使用する、C<sub>18</sub> カラムの製造用 H P L C により、約 50 分かけてこの粗混合物を精製した。良好な分離を得るには、32%~80%の CH<sub>3</sub>CN 勾配液 / 0.2% N H<sub>4</sub>O A c、約 50 分を使用する第二のパスが必要であった。純分画をまとめ、濃縮し、凍結乾燥 (0.5% H C l : 2 x 10 ml、次いで H<sub>2</sub>O : 1 x 10 ml) し、実施例 9 の表題化合物を 9.9 mg (10%) 得た。質量スペクトル: 998.4 M H<sup>+</sup>。

#### 実施例 10.

シクロ [ P h e - D - T r p - L y s - V a l - P h e Ψ (4 - (3 - メトキシフェニル) イミダゾール) - G l y ]

実施例 10 は、工程 d において F m o c - T r p - F の代わりに F m o c - P h e - O S u を使用する以外は、実施例 3 と同様のやり方で、スキーム 1 により製造した。質量スペクトル: 894.4 M H<sup>+</sup>。

#### 実施例 11.

シクロ [ P h e - D - T r p - L y s - T y r (O B z l) - P h e Ψ (4 - (3 - メトキシフェニル) イミダゾール) - G l y ]

実施例 11 は、工程 d において F m o c - T r p - F の代わりに F m o c - P h e - O H を、及び F m o c - V a l - F の代わりに F m o c - T y r (O B z l) - O H を使用する以外は、実施例 3 と同様のやり方で、スキーム 1 により製造した。F m o c - T y r (O B z l) - O H は、D C C 及び市販の H O A t を用いて活性化した。工程 g の粗混合物は、完全に脱保護化した物質 (C b z もベンジルエーテルも除去されている) と部分的に脱保護化した物質 (C b z は除去されたが、ベンジルエーテルはそのままである) を含んでいた。部分的な脱保護化から生じるより極性の低いピークより、実施例 11 の表題化合物を得た。質量スペクトル: 1048.5 M H<sup>+</sup>。

#### 実施例 12.

シクロ [ P h e - D - T r p - L y s - T y r - P h e Ψ (4 - (3 - メトキシ

フェニル) イミダゾール) - Gly]

実施例 12 は、工程 d において Fmoc-Trp-F の代わりに Fmoc-Phe-OH を、及び Fmoc-Val-F の代わりに Fmoc-Tyr (OBzl) -OH を使用する以外は、実施例 3 と同様のやり方で、スキーム 1 により製造した。Fmoc-Tyr (OBzl) -OH は、DCC 及び市販の HOAt を用いて活性化した。工程 g の粗混合物は、完全に脱保護化した物質 (Cbz もベンジルエーテルも除去されている) と部分的に脱保護化した物質 (Cbz は除去されたが、ベンジルエーテルはそのままである) を含んでいた。完全な脱保護化から生じるより極性の高いピークより、実施例 12 の表題化合物を得た。質量スペクトル : 958.4 MH<sup>+</sup>。

実施例 13.

シクロ [Phe-D-Trp-Lys-Tyr-Phe Ψ (4-(3-ヒドロキシフェニル) イミダゾール) - Gly]

実施例 13 は、工程 g において中間体 3 f の代わりに中間体 11 f であるシクロ [Phe-D-Trp-Lys (Cbz) -Tyr (OBzl) -Phe Ψ (4-(3-メトキシフェニル) イミダゾール) - Gly] を使用する以外は、実施例 4 と同様のやり方で、スキーム 1 により製造した。質量スペクトル : 944.6 MH<sup>+</sup>。

実施例 14.

シクロ [Trp-D-Trp-Lys-Tyr (Bzl) -Phe Ψ (4-(3-メトキシフェニル) イミダゾール) - Gly]

実施例 14 は、以下の変更をして、実質的に実施例 9 と同じやり方で、スキーム 2 により製造した :

工程 h : 2-(1-(S)-((Fmoc-Trp-D-Trp-Lys (Cbz) -Tyr (Bzl)) -アミノ-2-フェニルエチル)-4-(3-メトキシフェニル)-1-(トリフェニルメチル)-イミダゾール

Fmoc-Phe-OSu の代わりに Fmoc-Trp-OSu を使用し、Fmoc-Lys (Cbz) -OSu の代わりに Fmoc-Lys (Boc) -OSu を使用し、及び Fmoc-Val-OSu の代わりに Fmoc-Tyr (B

z l) - O S u を使用する以外は、工程 9 h と同様のやり方でペプチド合成を実施した。収量 = 783 mg ( 57% )。質量スペクトル : 1370.6 MH+。

工程 e : 1 - ( ( 2 - エトキシ - 2 - オキシ ) エチル ) - 2 - ( 1 - ( S ) - ( F m o c - T r p - D - T r p - L y s ( B o c ) - T y r ( O B z l ) ) - アミノ ) - 2 - フェニルエチル ) - 4 - ( 3 - メトキシフェニル ) - イミダゾール

反応 9 h と同様のやり方で中間体 14 h のアルキル化を実施した。収量 = 640 mg ( 80% )。質量スペクトル : 1456.3 MH+。

工程 f : シクロ [ T r p - D - T r p - L y s ( B o c ) - T y r ( B z l ) - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - メトキシフェニル ) イミダゾール ) - G l y ]

中間体 14 e ( 640 mg, 0.44 ミリモル ) をメタノール ( 15 ml ) に溶かし、2.5 N N a O H ( 1 ml, 2.5 ミリモル ) を加えた。この混合液を約 1 / 2 時間攪拌し、5% H C l 溶液を加えて p H を約 7.0 に調整した。メタノールを減圧下で除去し、水層をデカントした。残渣を減圧下で完全に乾燥させ、次いで D M F ( 15 ml ) に溶かした。D C C ( 206 mg, 1.0 ミリモル ) 及び H O B t ( 153 mg, 1.0 ミリモル ) を加え、この反応液を一晩攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、E t O A c ( 10 ml ) に溶かし、10% リン酸緩衝液、p H 5.5 で 2 回洗浄した。この E t O A c 層をシリカゲルカラムにかけ、より多くの E t O A c で生成物を溶出した。生成物の分画をまとめて濃縮し、中間体 14 f を 240 mg ( 46% ) 得た。

工程 g : シクロ [ T r p - D - T r p - L y s - T y r ( B z l ) - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - メトキシフェニル ) イミダゾール ) - G l y ]

中間体 14 f ( 240 mg, 0.20 ミリモル ) を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 10 ml ) に溶かし、i P r <sub>3</sub> S i H ( 205 μ l, 1.0 ミリモル ) 含有 T f a ( 10 ml ) を加えた。この混合液を室温で約 15 分攪拌した。減圧下で C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> を蒸発させ、エーテルを加えて粗生成物を沈澱させた。溶媒をデカントし、30% ~ 50% の C H <sub>3</sub> C N 勾配液 / 0.1% T f a を使用する、C <sub>18</sub> カラムの製造用 H P L C により、約 55 分かけてこの残渣をさらに精製した。純分画をまとめ、濃縮し、凍結乾燥 ( 0.5% H C l : 2 x 10 ml、次いで H <sub>2</sub> O : 1 x 10 ml )

1) し、実施例 14 の表題化合物を 25 mg ( 11 % ) 得た。質量スペクトル :  
1087.4 MH<sup>+</sup>。

#### 実施例 15.

シクロ [ Tyr - D - Trp - Lys - Val - Phe Ψ ( 4 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) イミダゾール ) - Gly ]

実施例 15 は、以下を例外として、実質的に実施例 4 と同じやり方で、合成スキーム 1 により製造した :

工程 g : シクロ [ Tyr - D - Trp - Lys - Val - Phe Ψ ( 4 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) イミダゾール ) - Gly ]

中間体 1 f ( 130 mg, 0.115 ミリモル ) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 5 ml ) に溶かし、N<sub>2</sub> 下で、1 M BB<sub>3</sub> / ヘキサン溶液 ( 5 ml ) を加えた。得られたスラリーを約 1 / 2 時間攪拌し、次いで 0 °C へ冷却した。メタノール ( 10 ml ) を加え、この混合液を真空下で濃縮した。この粗混合物を C<sub>18</sub> カラムにかけ、1 % NH<sub>4</sub>OAc 溶液で洗浄し、0.1 % Tfa 溶液で洗浄し、次いで 20 % ~ 35 % の CH<sub>3</sub>CN 勾配液 / 0.1 % Tfa を使用して、約 50 分かけて溶出した。純分画をまとめ、濃縮し、凍結乾燥 ( 0.5 % HCl : 2 x 10 ml ) し、実施例 15 の表題化合物を 60 mg ( 54 % ) 得た。質量スペクトル : 896 MH<sup>+</sup>。

#### 実施例 16.

シクロ [ Phe - D - Trp - Lys - Nal - Phe Ψ ( 4 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) イミダゾール ) - Gly ]

実施例 16 は、以下を変更して、実質的に実施例 3 と同様のやり方で、合成スキーム 1 により製造した :

工程 d : 2 - ( 1 - ( S ) - ( ( Fmoc - Phe - D - Trp - Lys ( Cbz ) - Nal ) アミノ ) - 2 - フェニルエチル ) - 4 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 1 - ( トリフェニルメチル ) - イミダゾール

Fmoc - Val - F の代わりに Fmoc - Nal - OAc を使用し、Fmoc - Tyr ( Bzl ) - OH の代わりに Fmoc - Phe - OH を使用する以外は、中間体 1 d と実質的に同様のやり方で中間体 16 d を製造した。

工程 g : シクロ [ T y r - D - T r p - L y s - V a l - P h e Ψ ( 4 - ( 3 -  
ヒドロキシフェニル) イミダゾール) - G l y ]

工程 4 g と実質的に同様のやり方で工程 1 6 g を実施して、実施例 1 6 の表題化合物を得た。質量スペクトル :

実施例 1 7 .

シクロ [ P h e - D - T r p - L y s - N a l - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - メトキシ  
フェニル) イミダゾール) - G l y ]

実施例 1 7 は、以下を例外として、実質的に実施例 1 6 と同様のやり方で、スキーム 1 により製造した :

工程 g : シクロ [ T y r - D - T r p - L y s - V a l - P h e Ψ ( 4 - ( 3 -  
メトキシフェニル) イミダゾール) - G l y ]

中間体 1 7 f ( 3 1 0 m g , 0 . 2 7 ミリモル) をアニソール ( 3 m l ) に懸濁し、この懸濁液を無水 H F ( 約 1 2 m l ) で処理した。この混合液を約 0 °C で約 1 時間攪拌した。H F を蒸留して除き、エーテルを加えて生成物を沈澱させた。粗生成物を濾過して採取し、2 0 ~ 8 0 % の C H <sub>3</sub> C N 勾配液 / 0 . 1 % T f a を使用する製造用 H P L C により、約 4 0 分かけてさらに精製した。純分画をまとめ、濃縮し、希塩酸から 2 回凍結乾燥した。収量 = 5 6 m g ( 1 9 % ) 、質量スペクトル : 9 9 2 . 4 M H <sup>+</sup>。

【 0 1 1 5 】

【 化 2 7 】

[illegible]

### 实施例 18.

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - T y r ( B z l ) - P h e Ψ ( 4 - ( 3 -  
-メトキシフェニル) イミダゾール) - ( γ ) A b u]

実施例 18 は、合成スキーム 3 により製造した。

工程 i : 2 - ( 1 - ( S ) - ( ( フェニルメトキシ ) カルボニル ) - アミノ - 2 -  
- フェニルエチル ) - 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) - イミダゾール

Cbz-(L)-フェニルアラニン (10.0 g, 33.4ミリモル) 及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (5.44 g, 16.7ミリモル) を 2 : 1 / DMF :  $\text{H}_2\text{O}$  (75 ml) に入れ、この混合液を均質化するまで攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を DMF (70 ml) に溶かし、2-ブromo-3'-メトキシアセトフェノン

( 7 . 6 5 g , 3 3 . 4 ミリモル ) / D M F ( 3 0 m l ) を加えた。この混合液を室温で約 1 / 2 時間攪拌した後、減圧濃縮した。得られたケトエステルをキシレン ( 1 5 0 m l ) に溶かし、C s B r を濾過して除いた。酢酸アンモニウム ( 4 0 . 0 g , 0 . 5 2 モル ) を加え、ディーンスタークトラップを使用してこの混合液を約 2 時間還流加熱し、過剰の N H <sub>4</sub> O A c と発生する H<sub>2</sub>O を除去した。反応液を冷却し、飽和 N a H C O<sub>3</sub> 溶液 ( 5 0 m l ) 及び飽和 N a C l 溶液 ( 5 0 m l ) で洗浄した。キシレン層を N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して、真空濃縮し、黄褐色の固形分として中間体 1 8 i ( 1 3 . 8 g , 9 6 % ) を得た。質量スペクトル : 4 2 8 . 2 ( M H + ) 。

工程 j : 2 - ( 1 - ( S ) - アミノ - 2 - フェニルエチル ) - 1 - ( 4 - ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) - 4 - オキソ - ブチル ) - 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) - イミダゾール

中間体 1 8 i ( 2 . 1 4 g , 5 . 0 ミリモル ) を D M F ( 1 1 . 5 m l ) に溶かし、約 5 0 °C で約 1 8 時間攪拌しながら、K H C O<sub>3</sub> ( 1 . 5 0 g , 1 5 . 0 ミリモル ) 及び 4 - ブロモ - t - ブチルブチレート ( 6 . 6 9 g , 3 0 ミリモル ) で 3 回に分けて処理した。この混合液をエーテルで希釈し、飽和 N a H C O<sub>3</sub> 溶液で 1 回、飽和 N a C l 溶液で 1 回洗浄した。このエーテル層を N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して、油分になるまで濃縮した。溶出液として C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより油状の生成物を得た。

#### 【 0 1 1 7 】

この粗アルキル化生成物を、触媒として 1 0 % P d / カーボンを使用する酢酸での水素添加により脱保護化した。触媒を濾過して除き、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を E t O A c に溶かし、飽和 N a H C O<sub>3</sub> 溶液及び飽和 N a C l 溶液で洗浄し、N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮して、油状成分として中間体 1 8 j ( 4 5 0 m g ) を得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

工程 k : 2 - ( 1 - ( S ) - ( ( B o c - T r p - D - T r p - L y s ( C b z ) - V a l ) - アミノ - 2 - フェニルエチル ) - 1 - ( ( 4 - ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) - 4 - オキソ ) ブチル ) - 4 - ( 3 - メトキシフェニル ) - イミダゾール



Fmoc-Tyr(OBzl)-OSuの代わりにBoc-Trp-OSuを使用し、及びFmoc-Val-Fの代わりにFmoc-Tyr(OBzl)-OAtを使用する以外は、工程1dにおいて説明した合成と同様のやり方で、液相合成を実施し、中間体18kを得た。収量=1.03g(81%)。

工程1: 2-(1-(S)-(H-Trp-D-Trp-Lys(Cbz)-Val)アミノ-2-フェニルエチル)-1-((4-ヒドロキシ-4-オキソ)ブチル)-4-(3-メトキシフェニル)-イミダゾール

(iPr), SiH(593 $\mu$ l, 2.90ミリモル)含有Tfa溶液(10ml)で中間体18kを処理し、約1時間攪拌した。この反応液を濃縮し、1:1エーテル:ヘキサン溶液で磨砕し、黄褐色の固体として中間体18lを得て、さらに精製せずに次の工程に使用した。質量スペクトル:1267.7MH<sup>+</sup>。

工程f: シクロ[Tyr-D-Trp-Lys(Cbz)-Tyr(Bzl)-Phe $\Psi$ (4-(3-メトキシフェニル)イミダゾール)-( $\gamma$ )Abu]

中間体18lをDMF(20ml)に溶かし、4-メチルモルホリン(159 $\mu$ l, 1.45ミリモル)、HOBt(196mg, 1.45ミリモル)及びEDC(278mg, 1.45ミリモル)を加え、この反応液を一晩攪拌した。この反応液を真空下で濃縮し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH(9:1)を溶出液として使用するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、中間体18fを得た。収量=220mg(24%)。質量スペクトル:1249.7MH<sup>+</sup>。

工程g: シクロ[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Phe $\Psi$ (4-(3-メトキシフェニル)イミダゾール)-( $\gamma$ )Abu]

中間体18f(220mg, 176 $\mu$ モル)を、10% Pd/カーボンを触媒として使用して、H<sub>2</sub>(30psi)下で、室温で約14時間、酢酸において部分的に水素添加した。触媒を濾過して除き、濾液を真空濃縮した。0%~75%のCH<sub>3</sub>CN勾配液/0.1% Tfaを使用する、C<sub>18</sub>カラムの製造用HPLCにより、約40分かけてこの粗混合物を精製した。生成物ピークの純分画をまとめ、濃縮し、凍結乾燥(0.5% HCl:2x10ml、次いでH<sub>2</sub>O:1x10ml)し、実施例18の表題化合物を72mg(37%)得た。質量スペクトル:1115.6MH<sup>+</sup>。

## 実施例 19.

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - T y r ( B z l ) - P h e Ψ ( 4 - ( 4 - メトキシフェニル) イミダゾール) - G l y ]

実施例 19 は、以下の変更をして、実質的に実施例 18 と同様のやり方でスキーム 3 により製造した :

工程 j : 2 - ( 1 - ( S ) - アミノ - 2 - フェニルエチル) - 1 - ( 2 - ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ) - 2 - オキソ - エチル) - 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) - イミダゾール

中間体 18 i ( 854 mg , 2.0 ミリモル) を DMF ( 10 ml ) に溶かし、tert - ブチルプロモアセテート ( 646 μ l , 4.0 ミリモル) 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 552 mg , 4.0 ミリモル) を加え、この反応液を室温で一晩撹拌した。減圧下で溶媒を除去し、残渣を EtOAc に溶かし、飽和 NaCl 溶液で洗浄した。この EtOAc 層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して、真空下で濃縮し、泡沫 1.02 g を得た。質量スペクトル : 428.2 MH<sup>+</sup>。NMR ( 300 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) : 7.85-8.0 (1H, d), 7.6-7.75 (2H, d), 7.85-7.95 (1H, s), 7.1-7.35 (10H, m), 6.9-7.0 (2H, d), 4.75-5.05 (5H, m), 3.7-3.9 (3H, s), 3.1-3.4 (2H, m), 1.3-1.5 (9H, s)。

この中間体の白色泡沫 ( 1.02 g , 1.88 ミリモル) を、10% Pd / C を含有する HOAc ( 50 ml ) に溶かし、室温で 10 時間、H<sub>2</sub> ( 30 psi ) 下で水素添加した。触媒を濾過して除き、2N HCl ( 940 μ L , 1.88 ミリモル) を加えた。この混合液を 1 回凍結乾燥し、次いで 20% CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O から再び凍結乾燥させ、明褐色の固体として中間体 19 j ( 862 mg ) を得て、これをさらに精製せずに使用した。質量スペクトル : 408.2 MH<sup>+</sup>。

工程 g ; 工程 18 g と実質的に同様のやり方で触媒水素添加と後処理を実施して、白色の固体として表題生成物 ( 22 mg , 4% ) を得た。質量スペクトル : 1088.2 MH<sup>+</sup>。

## 実施例 20.

シクロ [T r p - D - T r p - L y s - T y r ( B z l ) - P h e Ψ ( 4 - (フ

フェニル) イミダゾール) - Gly]

実施例20は、工程iにおいて2-ブロモ-3'-メトキシアセトフェノンの代わりに2-ブロモアセトフェノンを使用する以外は、実施例18と実質的に同様のやり方でスキーム3により製造した。質量スペクトル：1057.4MH+。

実施例21.

シクロ [Trp-D-Trp-Lys-Tyr (Bzl) - Phe Ψ (4 - (3-メトキシフェニル) イミダゾール) - (ε) Ahx]

実施例21は、以下の変更点をして、実施例18と実質的に同様のやり方でスキーム3により製造した：

工程j：2 - (1 - (S) - アミノ - 2 - フェニルエチル) - 1 - (6 - (エトキシ) - 6 - オキソ - ヘキシル) - 4 - (3 - メトキシフェニル) - イミダゾール

中間体21i (855mg, 2.0ミリモル) をDMF (8.0ml) に溶かし、約120℃で約8時間、KHCO<sub>3</sub> (200mg, 2.0ミリモル) 及び6-ブロモヘキサン酸エチル (3.56ml, 2.0ミリモル) で処理した。この混合液を濃縮し、溶出液として2：1／ヘキサン：EtOAcを使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによりこの残渣を精製し、ガム状の純生成物を得た (0.94g)。

【0118】

この粗アルキル化生成物を、触媒として10% Pd／カーボンを使用する酢酸での水素添加により脱保護化した。触媒を濾過して除き、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を希塩酸に溶かし、凍結し、凍結乾燥して、薄黄色の固体として中間体21j (720mg, 91%) を得て、さらに精製せずに次の工程にこれを使用した。質量スペクトル：436.2MH+。

工程k及び工程l：2 - (1 - (S) - ((H-Trp-D-Trp-Lys (Boc) - Tyr (OBzl) - 2 - (1 - (S) - アミノ - 2 - フェニルエチル) - 1 - (6 - (エトキシ) - 6 - オキソ - ヘキシル) - 4 - (3 - メトキシフェニル) - イミダゾール

EtOAc 8 ml において Fmoc-Tyr(OBzl)-OH (493 mg, 1.00 ミリモル)、HOAt (136 mg, 1.0 ミリモル) 及び DCC (206 mg, 1.0 ミリモル) を約 1/2 時間混合し、次いでジシクロヘキシル尿素を濾過して除くことによって、Fmoc-Tyr(OBzl)-OAt を製造した。得られた溶液を、中間体 21j (457 mg, 0.9 ミリモル) の EtOAc 溶液 (4 ml) へ加え、質量分析により反応が完了するまで、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (10 ml) でこの混合液を撹拌した。水層を除去し、EtOAc 層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過して、トリス (2-アミノエチル) アミン (2.7 ml) で処理した。この混合液を約 1/2 時間激しく撹拌した。この EtOAc 層を飽和 NaCl 溶液 (2 x 60 ml) で洗浄し、次いで 10% リン酸緩衝液 (3 x 15 ml) を用いて、この溶液の pH を約 5.5 へ調整した。

【0119】

この中間体を、上記の Fmoc-Tyr(OBzl)-OAt サイクルと実質的に同様のやり方で、Fmoc-Lys(Cbz)-OSu、Fmoc-D-Trp-OSu 及び Fmoc-Trp-OSu を用いて連続的に脱保護化してカップリングした。最終の Fmoc 脱保護化により、N 末端が脱保護化された中間体のエチルエステルを生じた。EtOAc 層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過して、4 倍量のヘキサンで希釈した。溶媒を流出させ、ヘキサンで残渣を磨砕し、固形分として生成物 (0.67 g, 58%) を得た。これをさらに精製せずに使用した。質量スペクトル: 1289.6 MH<sup>+</sup>。

【0120】

中間体の MeOH (5.0 ml) 溶液を 1.7 M NaOH (1.7 ml) で一晩処理してエチルエステルを除去した。5% HCl を用いてこの混合液を pH = 約 8.2 へ調整し、溶媒を減圧下で除去した。この残渣を DMF に溶かし、濾過により NaCl を除去し、この DMF 溶液をさらに精製せずに次の工程へ用いた。

【0121】

実施例 18 と同様のやり方で環化と脱保護化を実施し、白色の粉末として実施例 21 の表題化合物を 62 mg 得た。質量スペクトル: 1143.9 MH<sup>+</sup>。

## 実施例 22.

シクロ [ T r p - D - T r p - L y s - T y r ( B z l ) - P h e Ψ ( 4 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) イミダゾール ) - ( γ ) A b u ]

実施例 22 は、以下の変更をして、実質的に実施例 18 と同様のやり方でスキーム 3 により製造した。

工程 j : 2 - ( 1 - ( S ) - アミノ - 2 - フェニルエチル ) - 1 - ( 4 - ( エトキシ ) - 4 - オキソ - ブチル ) - 4 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - イミダゾール

中間体 22 i ( 2 . 0 g , 4 . 6 8 ミリモル ) を D M F ( 7 . 0 m l ) に溶かし、K H C O<sub>3</sub> ( 4 6 8 m g , 4 . 6 8 ミリモル ) 及び 4 - プロモ - 酪酸エチル ( 6 . 7 0 m l , 4 6 . 8 ミリモル ) で処理し、約 1 0 0 ℃ で約 3 0 時間攪拌した。この混合液をエーテルで希釈し、飽和 N a H C O<sub>3</sub> 溶液で 1 回、飽和 N a C l 溶液で 1 回洗浄した。このエーテル層を N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して、油分になるまで濃縮した。溶出液として C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより油状物として生成物 ( 2 . 5 3 g , 9 4 % ) を得た。質量スペクトル : 5 4 2 . 3 M H<sup>+</sup>。

## 【 0 1 2 2 】

この粗アルキル化生成物 ( 2 . 5 3 g , 4 . 6 7 ミリモル ) の C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> 溶液 ( 5 0 m l ) を、1 M B B r<sub>3</sub> / ヘキサン ( 2 3 . 4 m l ) / C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> ( 2 5 0 m l ) 溶液へ約 - 1 0 ℃ で約 1 5 分かけて 1 滴ずつ加えた。この混合液を室温まで温め、2 時間攪拌した。E t O H ( 4 0 m l ) を加え、この混合液を約 5 0 m l へ濃縮した。この溶液をエタノール ( 1 0 0 m l ) で希釈し、室温で一晩攪拌した。この混合液を減圧濃縮して、E t O A c と飽和 N a H C O<sub>3</sub> 溶液の間に残渣を分配させた。E t O A c 層を N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して、減圧濃縮して油状成分 ( 1 . 4 1 g , 7 6 % ) とし、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。質量スペクトル : 3 9 4 . 3 M H<sup>+</sup>。

## H P L C 保持時間

実施例 N o .	H P L C システム	保持時間 ( 分 )
1	A	1 3 . 6 5

2	A	18.50
3	A	16.03
4	B	6.97
5	C	20.41
6	C	11.75
7	D	9.53
8	B	11.02
9	E	7.69
10	J	6.02
11	F	4.18
12	G	4.11
13	H	5.50
14	G	6.16
15	I	17.03
16	K	9.12
17	J	8.11
18	J	8.86
19	L	6.47
20	M	6.65
21	G	8.14
22	N	12.10

## HPLCシステム

A. 勾配液：20～80% CH<sub>3</sub>CN / 0.1% Tfa, 24分

流速：1.0 ml / 分

検出：254 nm

カラム：VYDAC (登録商標) Protein and Peptide  
C18

B. 勾配液：35～50% CH<sub>3</sub>CN / 0.1% Tfa, 24分

流速：1.0 ml / 分

検出 : 254 nm

カラム : VYDAC (登録商標) Protein and Peptide  
C18

C. 勾配液 : 32 ~ 64 %  $\text{CH}_3\text{CN} / 0.1\% \text{NH}_4\text{OAc}$ , 24分

流速 : 1.0 ml / 分

検出 : 254 nm

カラム : VYDAC (登録商標) Protein and Peptide  
C18

D. 勾配液 : 20 ~ 60 %  $\text{CH}_3\text{CN} / 0.1\% \text{Tfa}$ , 24分

流速 : 1.0 ml / 分

検出 : 254 nm

カラム : VYDAC (登録商標) Protein and Peptide  
C18

E. 勾配液 : 55 ~ 75 %  $\text{CH}_3\text{CN} / 0.1\% \text{Tfa}$ , 24分

流速 : 1.0 ml / 分

検出 : 220 nm

カラム : Phenomenex LICHROSPIHERE (登録商標)  
5 RP18 (Phenomenex, 2320W, 205<sup>1</sup>  
St., Torrance, CA)

F. 勾配液 : 60 %  $\text{CH}_3\text{CN} / 0.1\% \text{Tfa}$ , 定組成

流速 : 1.0 ml / 分

検出 : 254 nm

カラム : VYDAC (登録商標) Protein and Peptide  
C18

G. 勾配液 : 50 %  $\text{CH}_3\text{CN} / 0.1\% \text{Tfa}$ , 定組成

流速 : 1.0 ml / 分

検出 : 254 nm

カラム : VYDAC (登録商標) Protein and Peptide  
C18

- H. 勾配液 : 38%  $\text{CH}_3\text{CN} / 0.1\%$  Tfa, 定組成  
流速 : 1.0 ml / 分  
検出 : 254 nm  
カラム : VYDAC (登録商標) Protein and Peptide  
C18
- I. 勾配液 : 20 ~ 40%  $\text{CH}_3\text{CN} / 0.1\%$  Tfa, 24分  
流速 : 1.0 ml / 分  
検出 : 254 nm  
カラム : VYDAC (登録商標) Protein and Peptide  
C18
- J. 勾配液 : 50%  $\text{CH}_3\text{CN} / 0.1\%$  Tfa, 定組成  
流速 : 1.0 ml / 分  
検出 : 254 nm  
カラム : NUCLEOSIL™ C18, 5ミクロン (Alltech  
Associates, 2051 Waukegan Rd.,  
Deerfield, イリノイ)
- K. 勾配液 : 40%  $\text{CH}_3\text{CN} / 0.1\%$  Tfa, 定組成  
流速 : 1.0 ml / 分  
検出 : 254 nm  
カラム : NUCLEOSIL™ C18, 5ミクロン
- L. 勾配液 : 52%  $\text{CH}_3\text{CN} / 0.1\%$  Tfa, 定組成  
流速 : 1.0 ml / 分  
検出 : 254 nm  
カラム : NUCLEOSIL™ C18, 5ミクロン
- M. 勾配液 : 50%  $\text{CH}_3\text{CN} / 0.1\%$  Tfa, 定組成  
流速 : 1.0 ml / 分  
検出 : 254 nm  
カラム : NUCLEOSIL™ C18, 5ミクロン
- N. 勾配液 : 48%  $\text{CH}_3\text{CN} / 0.1\%$  Tfa, 定組成



流速 : 1 . 0 m l / 分

検出 : 2 5 4 n m

カラム : N U C L E O S I L <sup>TM</sup> C 1 8 , 5 ミクロン

## 【 国 際 調 査 報 告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07K14/655 C07D33/64 A61K31/4164 A61K38/31		International Application No. PCT/US 99/13304
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07K C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 30053 A (BIOEASURE INC) 21 August 1997 (1997-08-21) See especially claims 1,3,29 and 30 ---	1,16,22
A	C.GILON E.A.: "A backbone-cyclic, receptor 5-selective somatostatin analogue: synthesis, bioactivity and NMR conformational analysis" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 41, no. 5, 26 February 1998 (1998-02-26), pages 919-929, XP002119955 WASHINGTON US cited in the application the whole document --- -/--	1-25
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 October 1999		Date of mailing of the international search report 05/11/1999
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentstrasse 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax. (+31-70) 340-3016		Authorized officer Groenendijk, M

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/US 99/13304

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SHIMON L ET AL: "SOMATOSTATIN RECEPTOR SUBTYPE SPECIFICITY IN HUMAN FETAL PITUITARY CULTURES" JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, vol. 99, no. 4, 15 February 1997 (1997-02-15), pages 789-798, XP002073099 ISSN: 0021-9738 cited in the application the whole document	1-25
A	WO 98 04583 A (YISSUN RES DEV CO ;GILON CHAIN (IL); GELLERMAN GARY (IL); HORNICK V) 5 February 1998 (1998-02-05) the whole document	1-25

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 99/13304

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Remark: Although claims 18-25 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without a effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 99/13304

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9730053 A	21-08-1997	AU 1964597 A	02-09-1997
		CA 2245823 A	21-08-1997
		CN 1216545 A	12-05-1999
		EP 0904274 A	31-03-1999
		PL 328513 A	01-02-1999
		ZA 9701254 A	14-07-1998
WO 9804583 A	05-02-1998	US 5770687 A	23-06-1998
		AU 3633197 A	20-02-1998
		EP 0920446 A	09-06-1999

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	ターマコード' (参考)
A 6 1 P	1/04	A 6 1 P	3/10
	3/06		13/12
	3/10		19/02
	13/12		27/02
	19/02		29/00
	27/02		31/04
	29/00		35/00
	31/04		37/06
	35/00		43/00
	37/06	C 0 7 D	233/64
	43/00	A 6 1 K	37/02
C 0 7 D	233/64		37/24
	1 0 5		
(81) 指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW		
Fターム(参考)	4C084 AA02 AA07 BA09 BA16 BA17 BA32 CA59 DB11 DB70 NA14 ZA331 ZA361 ZA511 ZA531 ZA661 ZA681 ZA701 ZA811 ZA961 ZB111 ZB261 ZB351 ZC331 ZC351 ZC412 ZC422 ZC551 4C086 AA01 AA02 AA03 BC38 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 MA10 NA14 ZA33 ZA36 ZA51 ZA53 ZA66 ZA68 ZA70 ZA81 ZA96 ZB11 ZB26 ZB35 ZC33 ZC35 ZC41 ZC42 ZC55 4H045 AA10 AA20 AA30 BA13 BA14 BA51 EA20 FA30		1 0 5